Methoden zur Prüfung der lokalanästhesierenden Wirksamkeit und vergleichende Untersuchungen über einige kurzwirkende Lokalanästhetika

---

von

Josef Martin Edenhofer

aus Nürnberg

1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0008

Aus der Abteilung für Kieferchirurgie der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkranke der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr.Dr. G. Steinhardt

Methoden zur Prüfung der lokalanästhesierenden Wirksamkeit und vergleichende Untersuchungen über einige kurzwirkende Lokalanästhetika

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von

Josef Martin Edenhofer

aus Nürnberg

1966

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Prof. Dr. Dr. H. Schüle
Korreferent: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt
Dekan: Prof. Dr. K. G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1966

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

I. EINLEITUNG

II. LITERATURÜBERSICHT

1.) Experimentelle Möglichkeiten zur Bewertung der lokalanästhesierenden Wirksamkeit

a) Grundsätzliche Voraussetzungen für die Testung von Lokalanästhetika

b) Elektrische Reizmethoden

b_1) Elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn

b_2) Elektrische Reizschwellenmessungen am tierischen Zahn

b_3) Elektrische Reizschwellenmessungen an der äußeren Haut

b_4) Elektrophysiologische Methoden

c) Chemische Reizmethoden

d) Thermische Reizmethoden

d_1) Kontaktwärme

d_2) Strahlungswärme

e) Mechanische Reizmethoden

e_1) Oberflächenanästhesie

e_2) Infiltrationsanästhesie

e_3) Leitungsanästhesie

2.) Bisherige Befunde über die lokalanästhesierende Wirksamkeit von Lidocain, Propitocain und Hostacain

A) Experimentelle Befunde

a) Infiltrationsanästhesie

a_1) Intrakutane Terminalanästhesie am Meerschweinchen

a_2) Intrakutane Terminalanästhesie am Menschen

a_3) Subkutane Terminalanästhesie am Menschen

a_4) Submuköse Terminalanästhesie am Menschen

b) Leitungsanästhesie

b_1) N. ischiadicus des Frosches

b_2) N. ischiadicus der Katze

b_3) N. ischiadicus der Ratte

b_4) Schwanznerven der Maus und Ratte

b_5) Blockade der Fingernerven des Menschen

B) Klinische Befunde aus der Stomatologie
   a) Objektive Berichte
      a_1) Lidocain - Procain
      a_2) Hostacain - Lidocain
      a_3) Propitocain - Lidocain
   b) Subjektive Berichte
      b_1) Lidocain
      b_2) Hostacain 2%
      b_3) Hostacain 3%
      b_4) Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo

III. PROBLEMSTELLUNG

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1.) Methodik
   a) Versuchspersonen
   b) Versuchspräparate
   c) Versuchsanordnung
      c_1) Wahl der Reizmethode
      c_2) Reizgerät
      c_3) Reizelektroden
      c_4) Kontrolle der Elektroden
   d) Versuchsdurchführung

2.) Untersuchungen zur Methodik

3.) Auswertung der Befunde
   a) Betäubung der Zahnpulpa
   b) Graphische Darstellung der Reizschwellenänderungen
   c) Betäubung der Weichteile
   d) Statistische Bearbeitung
   e) Initialschmerz

V. DISKUSSION DER METHODE

1.) Reizmethode
2.) Reizelektroden
3.) Reiz-Injektionsort
4.) Reizschwelle

VI. VERSUCHSERGEBNISSE

1.) Lidocain 2% / Adrenalin 1:3oo ooo
2.) Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo
3.) Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo
4.) Hostacain 3% / Arterenol 1: 25 ooo

VII. GESAMTDARSTELLUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1.) Analgesiefrequenz
2.) Analgesieausbreitung
3.) a) Analgesiedauer
b) Dauer der Anästhesiesymptome
c) Perioden der Weichteilbetäubung
4.) Latenz der Analgesie und der Anästhesiesymptome
5.) Initialschmerz
6.) Graphische Gesamtdarstellung

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

IX. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

In neuerer Zeit wird vielfach die Forderung erhoben, daß die örtliche Betäubung für zahnärztliche Behandlungen nicht nach einem starren Schema, sondern individuell gestaltet werden sollte. Die Auswahl der Injektionslösung hat den benötigten Grad der Tiefenwirkung, der Vasokonstriktion und die voraussichtliche Dauer des geplanten Eingriffes zu berücksichtigen. Extrem langwirkende Lokalanästhesien sind in manchen Fällen aus subjektiven und objektiven Gründen unerwünscht, denn ein Großteil der zahnärztlichen Maßnahmen endet nach einem kurzen Zeitraum von 2o-3o min (BJÖRN und HULDT (1947), CHRISTENSEN (1956), EPSTEIN und CHILTON (1959), MUTH (1963)).
In jüngster Vergangenheit wurden einige Präparate unter dem Stichwort "Kurzzeitanästhetikum" herausgestellt. Die vorliegende Arbeit setzt sich zum Ziel, diese "Kurzzeitanästhesie" hinsichtlich Dauer und Tiefe durch eine exakte und reproduzierbare Testmethodik zu überprüfen. Gleichzeitig sollte ermittelt werden, ob die angeblich kurze Wirkungsdauer von Propitocain eine Eigenschaft der anästhesierenden Substanz oder ob sie durch den niedrigen gefäßverengenden Zusatz bedingt ist.

II. LITERATURÜBERSICHT

Als Grundlage für die eigenen Untersuchungen behandelt die Literaturübersicht folgende Themen:

1.) Die experimentellen Möglichkeiten zur Bewertung der lokalanästhesierenden Wirksamkeit.
2.) Die bisherigen Befunde über die lokalanästhesierende Wirksamkeit von Lidocain, Propitocain und Hostacain.

Eine genaue naturwissenschaftliche Testung der Wirksamkeit schmerzstillender Pharmaka ist erschwert, weil das Schmerzerlebnis durch zwei Komponenten charakterisiert wird:

1.) Die Schmerzperzeption,
2.) die Reaktionsweise des Individuums auf eine schmerzhafte Empfindung.

Schmerzschwellen sind nicht nur reine Wahrnehmung, sondern beinhalten auch das reaktive Geschehen, welches durch Umwelt und Erziehung einer Person, ihren adaptiven und protektiven Verhaltensmustern, ihren Erfahrungen, Meinungen und Stimmungen geprägt ist. Dies erklärt ihre Variationsbreite und Inkonstanz (nach BEECHER (1952, 1957), TOPAZIAN (1957)).

1.) Experimentelle Möglichkeiten zur Bewertung der lokalanästhesierenden Wirksamkeit

Die Skala der methodischen Möglichkeiten beruht auf der Verschiedenheit der angewandten Reizarten, der Rezeptorfelder sowie der Techniken zur Beobachtung der Reizantwort.
Die Problematik liegt in der Schwierigkeit, eine exakte quantitative Beziehung zwischen Reizstärke und dem Grad des erlittenen Schmerzes zu erarbeiten (BEECHER (1957)). Den Maßstab für die Schwellenbestimmung bildet die niedrigste, hierzu erforderliche Reizintensität.

HARRIS und BLOCKUS (1952) fordern für eine zuverlässige Methode vier Merkmale:

1.) Die Möglichkeit, den Reiz zu reproduzieren und zu messen.

2.) Die Stabilität der Bahn zwischen Stimulator und Rezeptor.
3.) Die Stabilität der Rezeptor- und Perzeptorschwelle.
4.) Die Fähigkeit, Befunde sowohl an derselben Versuchsperson als auch zwischen verschiedenen Versuchspersonen zu reproduzieren.

Die zur Prüfung notwendigen Reize sollten folgende Eigenschaften besitzen (GOETZL, BURRILL und IVY (1943), MARTIN und SCHLADEN (1955), BEECHER (1957)):
1.) Einfach anwendbar.
2.) Leicht und in allgemein üblichen Einheiten meßbar.
3.) Dosierbar, beliebig oft und kontrolliert anzuwenden.
4.) Reproduzierbar, d.h. mit identischen Qualitäten zu verschiedenen Gelegenheiten auszulösen.
5.) Keine Gewebsschädigung im Niveau der Schmerzschwelle und geringes Risiko für das Versuchsobjekt bei höchsten Intensitäten. Keine Störung nachfolgender Bestimmungen bei häufiger Reizung.
6.) Möglichkeit der Feststellung eines deutlich wahrnehmbaren Schmerzendpunktes, welcher durch die nötige Wiederholung des Experimentes nicht verändert werden darf.

GOETZL et al. (1943) verlangen von einem passenden Rezeptorfeld:
1.) Die Existenz spezifischer, gut zugänglicher Schmerzrezeptoren. Ihre anatomische Anordnung sollte eine mehrmalige Reizung identischer Rezeptoren erlauben, ohne daß gleichzeitig Rezeptoren anderer afferenter Systeme stimuliert werden.
2.) Das Rezeptorfeld sollte in seinem Funktionszustand so wenig wie möglich unkontrollierten, veränderlichen Einflüssen unterworfen sein.
3.) Wiederholte Reizapplikation sollte zu keiner Schädigung führen.

Die erwähnten Kriterien bestimmen die Auswahl des geeigneten Prüfverfahrens. Für seine zuverlässige und objektive Durchführung müssen insbesondere bei Humanversuchen eine Reihe von Voraussetzungen und Kontrollen beachtet werden.

a) Grundsätzliche Voraussetzungen für die Testung von Lokalanästhetika (nach BEECHER (1952, 1957), BONICA (1957))

1.) Genormte Versuchsbedingungen:
Gleiche Dosis, Konzentration und Volumengleichheit der Anästhetika. Gleichmäßiger Zusatz gefäßverengender Substanzen. Einheitliche Technik und Auswertung. Identischer Wirkungsbereich der einzelnen Lösungen. Einschränkung der Untersucherzahl.

2.) Vergleich der Neuheit mit einem Standardanästhetikum. Die Einführung eines neuen Mittels rechtfertigt sich nur dann, wenn es klinisch gebräuchliche Medikamente in seinen Qualitäten übertrifft (BONICA (1957)). Früher galt Procain als Maßstab für die Injektionsanästhesie. Heute wird es vielfach durch das weitverbreitete Lidocain ersetzt.

3.) Ideale Voraussetzungen bestehen, wenn der Standard und die Testlösung an denselben Patienten, sei es gleichzeitig oder nacheinander, beurteilt werden. Viele Autoren mißachten die verschiedene individuelle Empfindlichkeit.

4.) Keine willkürliche Injektionsfolge, sondern gemäß einer vorgeschriebenen Sequenz. Die Chancen für jedes Mittel sind auszugleichen. Fehler durch Trainingseffekte müssen vermieden werden.

5.) Blindversuch:
Um die Neutralität zu wahren, soll der wirkende Stoff sowohl dem Probanden als auch dem Untersucher verborgen bleiben ("Doppelblindtechnik"). Damit lassen sich die Einflüsse des zu Beginn erwähnten reaktiven Geschehens, wie Suggestion, Vorurteile, Zweifel und Befürchtungen, wesentlich mindern.

6.) Beweis der Gültigkeit vermuteter Wirkungsdifferenzen durch statistische Berechnungen.

Die vielfältigen experimentellen Testverfahren für schmerzblockierende Stoffe wurden anhand der Reizart in elektrische, chemische, thermische und mechanische Methoden eingeteilt.

b) Elektrische Reizmethoden

b_1) Elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn:

Nach GOETZL et al. (1943) zeichnet sich das Zahnmark in seiner Funktion als Rezeptorfeld durch wesentliche Vorzüge gegenüber anderen Körpergeweben aus:

1.) Die Pulpa enthält spezifische Schmerzrezeptoren. Wahrscheinlich fehlen Rezeptoren anderer afferenter Systeme. Im Gegensatz zur äußeren Haut vermitteln die Zähne nur eine einzige Empfindungsmodalität, nämlich Schmerz (MÜNCH) und SCHRIEVER (1931), BRASHEAR (1936)). Einschränkend muß jedoch an das sog. Vorschmerzgefühl erinnert werden (SPRENG und ICHIOKA (1964), siehe S. 1o).

2.) Die Pulpa scheint, ähnlich wie die Cornea, stabile Versuchsbedingungen zu gewährleisten. Die äußere Haut unterliegt dagegen schwierig zu kontrollierenden Störungsfaktoren, z.B. Schwankungen der Temperatur, der Feuchtigkeit etc..

Historische Verfahren:

SCHRÖDER (19o7) beobachtet u.a. die Wirkung subgingivaler Injektionen von Kokain und Kokain-Nebennierenextrakt-Gemischen mittels elektrischer Reizschwellenmessungen an menschlichen Zähnen. Anhand seiner Schwellenbestimmung und dem Gang der Untersuchung lassen sich bereits wesentliche, immer wiederkehrende Merkmale dieser bis heute gebräuchlichen Methodik aufzeigen. Die modernen Gesichtspunkte der Autoren aus späteren Jahrzehnten beziehen sich vor allem auf technische Feinheiten, welche eine verbesserte Genauigkeit in der Erzeugung, Meßbarkeit und Übermittlung der elektrischen Stimuli anstreben. Daneben spielt die quantitative, einheitliche Auswertung der gewonnenen Befunde eine wesentliche Rolle (siehe z.B. BJÖRN (1946)).

Als Reizstromgerät benützt SCHRÖDER (19o7) einen Schlitten-Induktionsapparat, welcher die Ablesung der jeweiligen Rollenstellungen bis auf 1/1o mm gestattet. BJÖRN (1946) kontrollierte den Sekundärstrom eines Induktoriums mit einem Kathodenstrahloszillographen und kritisierte die unregelmäßige Frequenz und Spannung der Stromstöße. Nachteilig ist auch die

ungenaue Messung der Reizintensität, welche nicht direkt durch Volt- oder Amperemeter bestimmt, sondern nur durch den Abstand der beiden Induktionsspulen festgelegt wird. SCHRÖDER (19o7) beschreibt die unipolare Reizmethode, welche bis heute überwiegend Anwendung findet. Seine wirksame Zahnelektrode besteht aus einer gebogenen Glaskapillare, welche den Leitungsdraht enthält. Dieser endet in mit Wasser getränkter Watte, die durch das dünn ausgezogene Ende der Glasröhre gerade eben hervorragt und den Kontakt zum Zahnschmelz herstellt. Die indifferente Handelektrode, eine Metallplatte von ca. lo qcm Oberfläche und auf dicker Moospappe liegend, ist mit Stoff überzogen. Befeuchtet mit lauwarmen Wasser wird sie durch ein Gummiband um ein Handgelenk fixiert.

Die Versuchsdurchführung beginnt grundsätzlich mit der Ermittlung der individuellen Reizschwelle. Die Versuchsperson signalisiert die erste wahrnehmbare Empfindung. Die Größe des dazu nötigen elektrischen Reizes bildet den Maßstab für die Reizschwelle. Nach Injektion einer bestimmten Dosis der anästhesierenden Testlösung am zu stimulierenden Zahn, folgen nacheinander Sensibilitätsprüfungen in definierten Zeitabständen. Diese zeigen ein Ansteigen der Reizschwelle, welche nach einem unterschiedlichen Zeitraum entsprechend dem Wirkungscharakter der betäubenden Substanz zum Ausgangsbereich absinkt.

SCHRÖDER (19o7) berichtet bei der Schwellenbestimmung, daß Zähne mit gesundem Schmelzmantel und lebendem Zahnmark bei einer gewissen elektrischen Reizstärke mit einem prickelnden Gefühl reagieren. Die Antwort der intakten Pulpa ist im einzelnen Falle eine so feine, eine so scharfe, daß sich der SENSIBILITÄTSPUNKT - die erste Empfindung des von außen kommenden Reizes - sicher trennen läßt vom SCHMERZPUNKT, dem Moment, wo die Empfindung ins Schmerzhafte übergeht. Beide Bereiche seien bei gesunden Menschen weiter voneinander entfernt als bei Kranken, während sie bei Alkoholikern fast übereinstimmen.

Er fügt bereits hinzu, daß multiple Reize auf der Höhe des Sensibilitätspunktes die Empfindlichkeit der Zahnpulpa nicht verschieben, während schon ein kräftiger Reiz im Niveau des Schmerzpunktes eine länger dauernde Irritation der Pulpa verursacht (siehe ROBERTSON et al. (1947), siehe S. 72). Der Sensibilitätspunkt wird deshalb für die experimentelle Testung von Lokalanästhetika bevorzugt. Das Bestehen einer Doppelschwelle wurde auch von BURRILL, GOETZL und IVY (1944) erkannt. SONNENSCHEIN und Mitarbeiter (1948), welche den Mechanismus der Lachgasanalgesie mittels elektrischer Reizung der Zahnpulpa studierten, nennen die beiden Endpunkte Schwelle I (T_1) und II (T_2). Sie meinen, daß ein Anstieg der Schwelle I eine Wirkung auf die Perzeption anzeigt. Da der zweite Endpunkt mit steigendem N_2O-Gehalt fortschreitend verschwommener erscheint, vermuten sie infolge dieser qualitativen Abwandlung von T_2 eine veränderte Einstellung der Probanden gegenüber dem schädlichen Reiz (Einfluß der affektiven Komponente). PFEIFFER et al. (1948) bezeichnen analog T_2 als reaktive Schwelle, welche nach ihrer begrenzten Erfahrung mehr durch Analgetika beeinflußt wird, während Beruhigungsmittel einen größeren Effekt auf T_1 ausüben können. SHIMIZU (1963) sowie SPRENG und ICHIOKA (1964) prägen die Bezeichnung Vorschmerzgefühl ("prepain sensation"), welches T_1 bzw. dem Sensibilitätspunkt SCHRÖDERs entsprechen würde, und erläutern die physiologischen Zusammenhänge. Bei Anstieg der Reizstärke um durchschnittlich 32% geht nach Angaben von SHIMIZU das Vorschmerzgefühl ins schmerzhafte Empfinden über. In der Zahnpulpa befinden sich neben den langsamen Aδ- und C-Fasern, die für die Fortleitung der Schmerzerregung hauptsächlich in Betracht kommen, noch Fasern mit hoher Leitungsgeschwindigkeit vom Aß- bzw. Aγ-Typ. Sie sind verantwortlich für Druck- und Temperaturempfindung und ihre Erregung ist wohl die Ursache für das Zustandekommen eines sog. Vorschmerzgefühles (SHIMIZU (1963), SPRENG und ICHIOKA (1964)).

HEINROTH prüft 1926 zahlreiche Analgetika sowie 2% Novokain/Suprarenin bei der Injektionsanästhesie. In Anlehnung an

SCHRÖDER benutzt er faradischen Strom. Die Zahnelektrode besteht aus einem Metallstab, welcher durch einen Hartgummigriff läuft und in einer freien, sehr engen Platinöse endet. Letztere wird nach Eintauchen in o,9% Kochsalzlösung auf die getrocknete Zahnoberfläche gebracht.

HESSE und REICHELT (1933) applizieren die faradischen Ströme des Sensibilitätsprüfers einer Ritter-Universalausrüstung der Fa. de Trey, wobei die Zähne mit Speichel befeuchtet werden. Sie vergleichen die Resultate der Humanversuche über schmerzblockierende Stoffe mit früheren Erfahrungen am Tier.

FREUND (1936) erkennt, daß für gleichartige Ergebnisse die Stromdichte an der Zahnpulpa ausschlaggebend ist. Diese hängt von der Berührungsfläche der Elektrode sowie von der Ansatzstelle am Zahn ab und ist durch einen Nebenstromkreis über den Speichelfilm der Mundhöhle gefährdet. Weder die Methode von HESSE , der ausdrücklich gut benetzte Zähne untersucht, noch die Versuchsanordnung von HEINROTH gewährleisten Reizschwellenmessungen bei gleichbleibender Stromdichte.

ZISKIN und WALD (1938) betonen, daß der Strom von der angelegten Spannung, dem Widerstand des Kontaktes zwischen Elektrode und Zahn sowie dem Widerstand des Zahnes abhängt. Die Impulsform muß konstant und reproduzierbar sein. Eine exakte Kontrolle der Stromstärke bzw. der Spannung ist erforderlich. Ihre Reizelektrode besteht aus einer hohlen, gebogenen Silberröhre, deren Spitze von einem straff sitzenden und mit Salzlösung befeuchteten Holzpflock gebildet wird. Diesen Elektrodentyp findet BJÖRN (1946) brauchbar und er erscheint wieder beim neuzeitlichen Dentotest-Verfahren (siehe DAUSCH (1957)).

GOETZL et al. (1943) vermeiden Elektrolytlösungen, welche durch ihr Fließvermögen unbemerkte Stromableitungen begünstigen und Fehlmessungen veranlassen. Das Reizgerät liefert induzierten Wechselstrom von niederer Spannung. Die aktive Elektrode berührt eine Metallfüllung des zu testenden Zahnes, während eine Hand der Versuchsperson in ein Salzwasserbad (5% NaCl) getaucht wird (indifferente Elektrode).

HARRIS und BRANDEL (1950) finden a) erhebliche Differenzen der Reizschwellen verschiedener Zähne, b) große Schwankungen der Einzelschwelle über mehrere Tage. Einen wesentlichen Unsicherheitsfaktor sehen sie in der unterschiedlichen Tiefe bzw. Ausdehnung der metallischen Füllungen, kombiniert mit oxydativen oder anderen chemischen Vorgängen an deren Oberfläche. Nicht zu vergessen sind außerdem die Auswirkungen von histopathologischen Veränderungen der Pulpen gefüllter Zähne.

EVERETT (1949) umgeht das ausgezeichnete Dielektrikum Schmelz, indem er flache okklusale Kavitäten an zwei homologen Zähnen im Eckzahn- oder Seitenzahnbereich des Oberkiefers präpariert, welche mit einer stromleitenden Paste bedeckt werden. Diese doppelseitige Anordnung vergrößert die Genauigkeit eines Vergleiches von Lokalanästhetika, da die Wirkung zweier Testlösungen gleichzeitig zu beobachten ist (siehe ebenso LAZANSKY und ROBINSON (1949), SCHÜLE (1952)).

Bewährte Verfahren:

Handelsübliche Geräte zur Sensibilitätsprüfung der Zahnpulpa ermöglichen rasche, orientierende Vorversuche für die Prüfung örtlicher Betäubungsmittel. Die genannten Voraussetzungen einer zuverlässigen Methodik, z.B. die Reizung bei gleichbleibender Ansatzstelle und Stromdichte am Zahn oder die exakte Kontrolle der Stromstärke bzw. der Spannung, werden damit jedoch nicht erfüllt. Es sind Fehlmessungen durch unentdeckte Stromableitungen zu erwarten. Die Prinzipien genauer elektrischer Reizschwellenmessungen an menschlichen Zähnen legt BJÖRN (1946) dar.

Verfahren nach BJÖRN:

BJÖRN (1946) betrachtet in Übereinstimmung mit ZISKIN und WALD (1938), ZISKIN und ZEGARELLI (1945) die Messung der Stromstärke als zuverlässigen Index für die Erregbarkeit der Zahnpulpa. Die gemessene Spannung sei eher ein Maßstab für den momentanen elektrischen Widerstand im Stromkreis. HILL, FLANARY, KORNETSKY und WIKLER (1952) bestätigen ebenfalls die geringere Bedeutung der Spannungswerte bei elektrischer Reizung der dorsalen und palmaren Fingerflächen.

Sie stellen die Stromleistung (Watt) in den Vordergrund, da diese offenbar die engste Relation zu der induzierten Schmerzintensität besitzt.

BJÖRN (1946) führt ähnlich wie SCHRÖDER (19o7) unipolare Reizungen am menschlichen Zahn mittels elektrolytischen Kontaktmaterials durch. Er konstruiert einen neuen Stimulator, welcher exakt definierte Impulse von rechteckiger Form und einer Flußzeit von lo msec abgibt. Die Amplitude der Direktstromstöße ist kontinuierlich von o-14o Mikroampère, die Reizfrequenz zwischen o und lo Impulsen pro Sekunde regelbar. Um hohe Exzitationsspannungen (z.B. 3oo Volt), welche der erhebliche Widerstand intakter Zähne erfordert, zu ermöglichen, ohne die Probanden bei unerwarteter Ableitung von Strömen über die feuchten, niederohmigen Weichgewebe der Mundhöhle zu gefährden, erhielt der Apparat einen hohen internen Widerstand. Damit bleibt die Stromstärke von Widerstandsänderungen des Außenstromkreises relativ unabhängig.

In der Mehrzahl der Fälle verwendet BJÖRN (1946) als differente Zahnelektrode (Kathode) poröse Holzpflöckchen mit einem quadratischen Querschnitt von 3 $\pm$ o,2 qmm, die mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtet werden und 2 mm über den isolierenden Halter hinausragen (Elektrodentyp A). Ein Metallzylinder in der Hand der Versuchsperson bildet die großflächige, indifferente Elektrode (Anode). Eine weitere Ausgangssubstanz für Elektrodenspitzen ist 2o% Gelatine (gelöst in physiologischer Kochsalzlösung), gehärtet in o,5% Formalinlösung. Zusätzlich entwickelt er eine festsitzende Elektrode. Die getrocknete Oberfläche eines Zahnes wird mit einer dünnen Schicht erwärmter Guttapercha überzogen. Darauf preßt er ein Stück erweichter Schellackplatte, welche an der zum Zahn zeigenden Fläche geschmolzenes Klebewachs trägt. Aus der erkalteten Masse ist sodann die Elektrodenfläche auszubohren und die freiliegende Schmelzregion gründlich zu säubern. Die geschaffene Kavität füllt physiologische Kochsalzlösung aus, in welche ein Kupferdraht eingeführt wird. Als peripheres Dichtungsmaterial dient wiederum Wachs. Das Wesentliche

daran ist die elastische Guttaperchalage, welche das Ablösen der Elektrode verhindern soll.
BJÖRN (1946) erfaßt mit dieser Methode verschiedenartige Einzelbefunde:

1.) Polung:
Kathodische Reizung ergibt ca. 2,5mal niedrigere Reizschwellen.

2.) Elektroden:
Die Ausweitung der Elektrodenfläche verringert den elektrischen Widerstand, während die Reizschwelle ansteigt. Jede Verschiebung der Elektrodenposition ändert die Schwellenwerte.

3.) Normale Schwellen von 433 klinisch gesunden Zähnen an 51 Individuen.

a) Die Variationen entsprechender Zähne von verschiedenen Personen sind beträchtlich:
Schwellenbereiche Oberkiefer: 1,1 - 38 µA
Schwellenbereiche Unterkiefer: o,7 - 36 µA

b) Es besteht eine systematische Differenz zwischen angrenzenden Zähnen eines Kiefers, da die Schwelle mit der Zahnzahl, d.h. von mesial nach distal, ansteigt.

Oberkiefer: 3,3 - 15,5 µA
Unterkiefer: 2,9 - 19,3 µA (Mittelwerte)

4.) Elektrischer Widerstand:

a) Gesamtwiderstand (indifferente Handelektrode - differente Elektrode A):

Hand - Zahnfleisch:	o,o15-o,o35 (-o,2)	Megohm
Hand - freigelegtes Dentin:	o,1 -o,8	Megohm
Hand - inzisale Zahnkante:	1,4 -9,5	Megohm
Hand - intakter Zahnschmelz:	4,o -15,o	Megohm

b) Spezifischer Widerstand:
Der spezifische Widerstand ist in Richtung der Dentinkanälchen wesentlich niedriger als senkrecht dazu (Einfluß der unterschiedlichen Mineralisation).

5.) Chronaxie:
Mittelwert von 29 Zähnen: o,65 $\pm$ o,1o msec.

6.) Akkommodation:
Die sensiblen Elemente der Zähne besitzen einen gewissen Grad an Akkommodation, welche bei Stromstärken, die das 1,5 fache der Rheobase übersteigen, zusammenbricht.

7.) Schwellenveränderungen bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Zahnpulpa.

8.) "Peridentale" Reaktion:
Die Erregungsschwelle "peridentaler" Gewebe unter röntgenologisch normalen Bedingungen liegt bei ca. 2oo-4oo µA.

9.) Untersuchungen über die Wirkung von Lokalanästhetika.

Gegenüber früheren Autoren besticht diese Arbeit neben der Entwicklung eines exakt definierten Reizes durch folgende zwei Punkte:

1.) BJÖRN beobachtet, ob die durch ein örtliches Betäubungsmittel erzielte Schmerzfreiheit auf elektrischen Strom auch bei klinisch vorkommenden Stimuli erhalten bleibt. Er vermag nachzuweisen, daß bei Unempfindlichkeit der Zahnpulpa gegenüber maximalen Stromstärken (14o µA) auch Bohrreize im Dentin und die hochschmerzhaften Entfernungen des Zahnmarkes schmerzlos ausgeführt werden können.

2.) Er stellt klare Richtlinien auf, um zahnärztliche Lokalanästhetika mittels seiner Technik zu bewerten (1946, 1947). Die vier wesentlichen und definierten Parameter der anästhesierenden Wirksamkeit lauten:
Analgesiefrequenz (Tiefe der Zahnbetäubung),
Analgesiedauer,
Analgesieausdehnung,
Analgesielatenz (Anlaufzeit).

Es entsteht ein standardisiertes Verfahren für die Terminalanästhesie, indem jeweils 1 ml der zu prüfenden betäubenden Lösung submukös über der Wurzelspitze oberer seitlicher Schneidezähne injiziert wird. Allerdings verwenden BJÖRN und Mitarbeiter in den nachfolgenden Untersuchungen ein modifiziertes Reizstromgerät, das vom Originalmodell durch eine auf 8o µA verminderte Maximalstromstärke abweicht und Kritik veranlaßt (EKMANNER (1949), siehe Diskussion der Methode, Seite 78). Damit waren die Voraussetzungen für zahlreiche inter-

essante Untersuchungen überwiegend skandinavischer Autoren gegeben.
Sie testeten:

1.) Den Einfluß verschiedener Faktoren wie Wasserstoffionenkonzentration, Vasokonstringentien, Hyaluronidasezusatz und Prämedikation auf die Lokalanästhesie (BRYNOLF (1947), BERLING und BJÖRN (1951, 1954), HULDT (1953, 1958)).
2.) Die Eignung neuer lokalanästhesierender Präparate für die Zahnheilkunde (BJÖRN (1947), BJÖRN und HULDT (1947, 1948), UDÉN (1949), BERLING und BJÖRLIN (1955), BERLING (1958), FELDMANN und NORDENRAM (1959), BERLING und BJÖRN (1960, 1961), BJÖRLIN (1963)).
3.) Die Wirksamkeit von Analgetika (BORÉUS, SANDBERG und ÅGREN (1955), TSCHAMER und MÜHLEMANN (1956)) oder den Effekt kieferchirurgischer Maßnahmen auf die Sensibilität vitaler Zähne (MÅRTENSSON (1950), HOGEMAN (1951), BJÖRLIN und PERSSON (1953)).

Die klaren Gedankengänge und Befunde BJÖRNs beeinflußten weiterhin die Arbeiten von HARRIS und Mitarbeiter, BIRKENHAUER (1950), SCHÜLE (1952), PILZ (1956) und SONNABEND (1959).

BIRKENHAUER (1950) erscheint das von KROEBEL geschaffene "Megatest" als besonders geeignet für die Ermittlung von Reizzeitstromkurven der gesunden Zahnpulpa. Dieses Elektrogerät gewährleistet eine außerordentliche Anstiegssteilheit der Impulsflanken und einen hohen Innenwiderstand (zwei Megohm). Im Gegensatz zu BJÖRN kann er hinsichtlich der Empfindlichkeit der Zähne auf Reizströme keine nennenswerten Unterschiede zwischen Molaren, Prämolaren und Schneidezähnen finden.

HARRIS und BLOCKUS (1952) lehnen den Stimulator von GOETZL et al. (1943) ab, da er weder ausreichend empfindlich noch zuverlässig sei. Ihr neues Reizgerät enthält einen Transformator mit einem Übersetzungsverhältnis von 110:5000 Volt. Zwischen Versuchsperson und Generator schalten sie einen Widerstand von zwei Megohm ein, um Schwankungen des elektrischen Widerstandes im Außenstromkreis abzuschwächen.

Das Prinzip, allseitig durch Zahnschmelz abgegrenzte Metallfüllungen als aktive Elektrode heranzuziehen, wird jedoch beibehalten. HARRIS (1956) erzielt gleichförmige Ergebnisse durch Rechteckimpulse, welche eine Millisekunde andauern und 1-2mal (HARRIS und WORLEY (1957, 1958)) pro Sekunde ausgelöst werden. Die Erfahrung habe gezeigt, daß die Reizschwelle eines Individuums (ohne Medikation oder Plazebo) über mindestens drei Stunden konstant bleibe.

Nach Ansicht von SCHÜLE (1952) können nur Untersuchungen im stomatologischen Bereich mit seinen besonderen anatomischen und physiologischen Eigenarten herangezogen werden, um die Teilfaktoren der anästhesierenden Wirksamkeit örtlicher Betäubungsmittel für die Zahnheilkunde zu bewerten. Versuchsergebnisse aus anderen Körperregionen, z.B. des Quaddeltestes, berücksichtigen nicht genügend das erforderliche Diffusionsvermögen durch die Knochensubstanz. SCHÜLE befaßt sich eingehend mit der zentralen Problematik experimenteller Reizschwellenmessungen, nämlich der Ausarbeitung einer quantitativen Beziehung zwischen der Hypästhesie unter inadäquaten, künstlichen Reizen und ihrem Verhalten bei klinisch vorkommenden Stimuli.
Bei der Bestimmung des sog. elektrischen Reizschwellenäquivalents für zahnärztliche Maßnahmen kommt er zu folgenden Ergebnissen:

1.) Anästhesie gegenüber elektrischen Reizen ist identisch mit Anästhesie gegenüber mechanischen Reizen.
2.) Unempfindlichkeit gegenüber einer elektrischen Reizstärke von 100 µA bei der gewählten Versuchsanordnung genügt, um zugleich Anästhesie gegenüber stärksten mechanischen Reizen anzuzeigen.
3.) Zur schmerzlosen Pulpaexstirpation ist eine Reizschwelle von 100 µA erforderlich.
4.) Schmerzfreies Gestalten von Kavitäten in Nähe des Zahnmarkes benötigt eine Hypästhesie mit einer elektrischen Reizschwelle von etwa 80-100 µA.
5.) Eine Hypästhesie mit einem Schwellenwert von ca. 70 µA gestattet schmerzlose Zahnentfernungen.

SONNABEND (1959) wendet die indirekte bipolare Erregung oberer Eckzähne mittels rechteckiger Impulse an. Die Mehrzahl der Autoren vermeidet diese bipolare Technik, um den Übergangswiderstand zwischen Elektrode und Zahnschmelz möglichst klein zu halten. Demgemäß ist die unipolare Erregung (siehe SCHRÖDER (19o7), BJÖRN (1946) etc.) zu bevorzugen, weil hierbei der Schmelzwiderstand nur einmal, beim Stromeintritt, überwunden werden muß (v.WERZ (1932)). Bei der bipolaren Versuchsanordnung von SONNABEND (1959) durchlaufen die Leitungsdrähte einen Kunststoffblock und endigen auf der vestibulären bzw. oralen Seite der Zahnkrone in je einem Amalgamkontakt. Als Koppelsubstanz zwischen Amalgam und Zahnfläche dient physiologische Kochsalzlösung in Tyloseschleim. Die Existenz zweier Kontaktstellen erhöht jedoch wesentlich die Fehlermöglichkeit durch Stromableitungen über die Gingiva. Diese Fehlerquelle muß durch geeignete Kontrollen (z.B. Messung des elektrischen Widerstandes bzw. der Stromstärke und -spannung) ausgeschaltet werden.

Sensotest-Verfahren:

ENGELTER, HARNISCH und MARTIN (1955), MARTIN und SCHLADEN (1955), HARNISCH (1956a, 1956b), WALTER (1957), GEFFERT (1959), BLOCK und RIETHE (1962), BERNHARDT und MARTIN (1964), MARTIN (1966).

Die genannten Autoren bevorzugen Wechselstrom, um Polarisationseffekte zu vermeiden. BJÖRN (1946) hält dagegen bei seinen Gleichstromimpulsen die Einflüsse von Polarisation und Elektrolyse für unbedeutend, da nur winzige Energiebeträge für die kurzen Stromstöße erforderlich sind und das Reizgerät Widerstandsänderungen eliminiert.

Reizmethode (Sensotest):

Dauernd fließender Wechselstrom eignet sich nicht, da er eine unzulässige Erwärmung der Zahnpulpa zur Folge haben müßte, besonders, wenn ein starkes Anästhetikum eine hohe Reizspannung bedingt. Deshalb ist sinusförmiger, gedämpfter Wechselstrom angezeigt, der in Form von einzelnen Stromimpulsen angewendet wird. Innerhalb lo msec fällt die Spannungsamplitude exponentiell auf 3% ihres Ausgangswertes ab. Die

Frequenz beträgt 1ooo Impulse pro Sekunde. Selbst bei einem Anfangswert von 3oo Volt entstünde am Zahn bei dieser Kurvenform durchschnittlich eine Erwärmung um etwa $1o^{-6}$ °C pro Stromstoß, so daß thermische Schädigungen auch bei häufiger Reizung nicht zu befürchten seien (ENGELTER, HARNISCH und MARTIN (1955)). MARTIN und SCHLADEN (1955) begrenzen die Maximalspannung auf 2oo Volt, da sich im Tierversuch bei dieser Reizspannung ein Effekt im Sinne einer Reaktion des blockierten Nerven erwiesen habe (Erregbarkeit). Als wertvoll ist hervorzuheben, daß hier neben der Spannungsmessung auch der Widerstand während der Versuche kontinuierlich überwacht werden kann, so daß durch diese Kontrolle der einwandfreie Sitz der Elektrodenund das Fehlen von Nebenschlüssen zur Gingiva gewährleistet ist. BLOCK und RIETHE (1962) machen jedoch darauf aufmerksam, daß der zur Widerstandsmessung fließende Strom nicht immer unterschwellig bleibt, sondern nach ihren Ergebnissen in 1o% der Fälle zu einer Wahrnehmung führt.

Für die Aufnahme der aktiven Elektroden werden vorgefertigte Kunststoffkronen isoliert stehenden, gesunden seitlichen Schneide- und Eckzähnen durch Unterfütterung mit glasklarem Selbstpolymerisat angepaßt. Derjenige Teil der Krone, welcher der Schneidekante des Zahnes zugewandt ist, wird von innen mit einem Rosenbohrer geweitet. Die so erzielte Kavität nimmt mit Überschuß von Quecksilber angerührtes, weiches Silberamalgam als Kontaktmasse auf. Sie steht über einen einpolymerisierten Kupferdraht mit dem Stimulator in Verbindung. Das Überschieben der Krone auf den zu reizenden Zahn kann jedoch das weiche Amalgam verwischen und die Konstanz der Elektrodenfläche gefährden. Störend auf die zahlreichen Messungen zur genauen zeitlichen Registrierung einer Lokalanästhesie wirkt sich die Tatsache aus, daß das Amalgam spätestens nach 15 min erneuert werden muß, da es sonst infolge veränderter Konsistenz (Erhärtung) den Übergangswiderstand erhöht und die Ergebnisse ungenau werden (HARNISCH (1956a)). Das wäre besonders zeitraubend bei mehreren Kontaktstellen, wie sie zur Ermittlung der Anästhesieausbreitung erforderlich sind. Bei einer zweiten Elektrodenart übernehmen zentrale Amalgamfüllungen von Molaren und Prämolaren die Stromzuführung. Eine aufgeschobene Kunststoffkrone verhindert Stromableitungen, während ein interner Stahldrahtbügel den si-

cheren Anschluß zur Füllung herstellt.

Moderne Verfahren:

BURRILL (1962) ermittelt die Fusionsfrequenz des gesunden und entzündeten Zahnmarkes bei unipolarer Erregung. Hierbei entwickelt er Vorstellungen über eine ideale elektrische Stromform. Er empfiehlt einen kurzen, rechteckförmigen Stromstoß, dem sogleich ein unterschwelliger, längerer Rechteckimpuls entgegengesetzter Polarität folgen sollte.

Mehrere Autoren bemühen sich, daß bewußte Signalisieren der Reizschwelle durch den Probanden mittels objektiverer Merkmale auszuschalten. FIASCONARO , SHERMAN und GRUNDFEST (1957), SHERMAN, FIASCONARO und GRUNDFEST (1963) benutzen die bekannte Tatsache, daß Schmerz eine Vielfalt von physischen Prozessen auslöst, welche weitgehend vom autonomen Nervensystem geprägt sind. Als empfindlichen Test befürworten die genannten Verfasser das digitale Plethysmogramm, welches Volumenveränderungen nach Verengung oder Weitstellung der Blutgefäße der Endphalanx eines Fingers mißt. Diejenige Reizintensität, welche eine subjektive Schmerzreaktion bewirkt, wird von einer Konstriktion der digitalen Arteriolen begleitet und das Blutvolumen sinkt ab. Die resultierende plethysmographische Antwort kennzeichnet den Schwellenreiz. Fehlerquellen sind vor allem emotionale Faktoren wie Furcht, Erschrecken oder Ablenkung, welche ähnliche Reaktionen veranlassen können. STRAND, HENNINGER und DILLE (1958) verdeutlichen diese emotionale Antwort durch die Messung der Puls- und Respirationsgeschwindigkeit, der galvanischen Hautreaktion und der Gesichtstemperatur.

SPRENG und ICHIOKA (1964) setzen elektronische Auswerteanlagen ("Physiologische Computer") ein. Diese können u.a. bei Ableitung an der äußeren unverletzten Kopfhaut des Menschen, trotz des im allgemeinen wesentlich größeren Störpegels des normalen EEG, in dieser Spontanaktivität verborgene reizsynchrone kortikale Antwortpotentiale des wachen Menschen entdecken. SPRENG und ICHIOKA (1964) registrieren die reizsynchronen kortikalen Antworten auf elektrische

Reizung eines mittleren oberen Schneidezahnes. Damit ist es möglich, die Informationsverarbeitung bei der Schmerzempfindung objektiv zu erfassen. Bei den markierten langsamen Rindenpotentialen des Menschen handelt es sich jedoch nicht um primäre Reizantworten, die im jeweiligen Projektionsrindenareal eines narkotisierten Tieres mit Spitzenlatenzen von 8-15 msec abgeleitet werden können, sondern wahrscheinlich um sekundäre oder höhere, nichtspezifische mit größerer Latenz auftretende Reizantworten des wachen Organismus:

1.) Im subjektiv überschwelligen Bereich besteht eine oberflächenpositive Potentialschwankung mit einer reizstärkeabhängigen Dauer von 5o bis 2oo msec und einer Spitzenlatenz von 75-12o msec.

2.) Bei geringer Reizstärke sichtbare reizsynchrone kortikale Potentialschwankungen, welche vor Überschreitung der subjektiven Schmerzschwelle auftauchen (mit einer kurzen Spitzenlatenz von 4o-6o msec), sind der Erregung von Fasern des Aß- bzw. A_{δ}-Typs und damit einem Vorschmerzgefühl zuzuordnen. Die infolge der hohen Leitungsgeschwindigkeit der genannten Fasertypen von 3o-9o m/sec zu erwartenden Spitzenlatenzen der Rindenpotentiale von ca. 8-15 msec sind durch frühere Versuche an Katzen, deren Zahnpulpa direkt gereizt wurde, nachgewiesen worden. Dabei handelte es sich, wie oben erwähnt, um primäre kortikale Reizantworten (KEIDEL (1958)).

Die bisher beschriebenen experimentellen Verfahren befaßten sich mit der biologischen Wertbestimmung schmerzstillender Pharmaka am Menschen, also in ihrem eigentlichen Wirkungsbereich. Eine weitere Testmöglichkeit bietet der Tierversuch. Dieser führt allerdings zu zahlreichen Schwierigkeiten. Menschliche Versuchspersonen können das Einsetzen schmerzhafter Empfindungen signalisieren, wobei in der Regel die Schmerzschwelle etc. durch mündliche Aussagen fixiert wird. Schmerz ist ein subjektives Phänomen und seine für den Beobachter vermeintlich objektiven Äußerungen, wie Abwehrbewegungen und Schreien der Tiere, stehen in keinem Parallelismus zur Intensität des Schmerzes. Hierbei handelt es sich vorwie-

gend um reflektorische Vorgänge (STARKENSTEIN (1932), HOLLINGER (1948)). Nach WIKLER (1952) stellen solche Testreaktionen häufig spinale Reflexe dar (schnellende Bewegungen des Rattenschwanzes, Hautzuckungen beim Hund), teilweise werden sie subkortikal integriert (Kontraktionen der Unterlippenmuskulatur nach elektrischer Reizung der Eckzähne an Hunden). Es ist deshalb nicht korrekt, bei Tierstudien von Schmerzschwelle zu sprechen, da meistens die induzierte Reflexantwort gemessen wird. Dies ist jedoch eine Reaktionsschwelle (BEECHER (1957)).

Trotzdem besitzen die algesimetrischen Verfahren an Tieren auch einige wesentliche Vorteile (nach HARRIS (1956)):

1.) Die Methode ist gewöhnlich wenig kostspielig und erlaubt eine rasche Sammlung von Ergebnissen, die einer statistischen Prüfung zugänglich sind.

2.) Der Tierversuch ist geeignet, um brauchbare schmerzstillende Pharmaka auszusieben und ihre Zuverlässigkeit vor der klinischen Anwendung zu überprüfen.

3.) Gewisse quantitative Bewertungen sind lediglich an Tieren möglich, z.B. die Registrierung sensibler Impulse über die afferente Bahn und im höheren Sensorium durch Mikroelektroden (siehe HAUGEN und MELZACK (1957), PETROS und GIBILISCO (1959)).

b_2) Elektrische Reizschwellenmessungen am tierischen Zahn:

Elektrische Reizung der Zahnpulpa beim Hund:
KOLL und REFFERT (1938), KIESSIG und ORZECHOWSKI (1941), HOLLINGER (1948), SOEHRING und BECHER (1949), STELLMACH, SCHRÖDER und SOEHRING (1952), WIKLER (1952), STÜBEN (1955, 1956), HARRIS und WORLEY (unipolar, 1959).

KOLL und REFFERT (1938) entwarfen die grundsätzliche bipolare Technik, welche von den übrigen Autoren übernommen und ausgebaut wurde. KOLL und REFFERT bevorzugen Hunde, da nur höher entwickelte Tiere den Ausdruck einer Schmerzwahrnehmung mit hinreichender Deutlichkeit erwarten lassen. Um das

Summationsphänomen auszunutzen, befürworten sie rhythmische Kondensatorentladungen von gemessener Spannung. Die empirisch festgesetzte Frequenz beträgt 15 Impulse pro Sekunde, wobei sich die Einzelserie über eine Sekunde erstreckt. Einige Millimeter über dem Zahnfleisch der großen Eckzähne des Oberkiefers werden zwei sich möglichst genau gegenüberliegende, genormte Silbergußstifte von 2 mm Durchmesser und 3 mm Länge einzementiert. Sie reichen bis dicht über das Zahnmark, welches durch die deckende Dentinlamelle bereits rosa schimmert. Die Stromzuführungen werden über eine nahe am Mundwinkel operativ angelegte Fistel der Oberlippe herangebracht. Die Köpfe der Silberfüllungen mit den umgebogenen blanken Drahtenden dichtet ein Überzug aus grüner Kerrmasse ab. Bei geringen Reizstärken tritt als erstes Symptom ein leichtes Zucken der Schnauze in den vorderen Teilen der Oberlippe ein, dem ein wiederholtes Lecken über die Gegend des gereizten Eckzahnes folgt. Bei einer Spannung von über 8 Volt entsteht eine für jedes Tier charakteristische, individuell verschiedene Kette von Bewegungsabläufen, die KOLL und REFFERT (1938) als eigentliche Testreaktion bewerten. Das Tier dreht den Kopf sehr lebhaft nach der dem gereizten Zahn gegenüberliegenden Seite oder etwas nach oben und gleichzeitig laufen einige andere typische Haltungsänderungen ab.

KIESSIG und ORZECHOWSKI (1941) vermeiden das Festzementieren der Elektroden und die Fisteloperation, weil die Vorarbeiten sowie die Dressur der Tiere zuviel Zeit in Anspruch nehmen. Ihre Tiere erhalten intermaxillär einen Holzknebel während des Experimentes. Im Gegensatz zu KOLL und REFFERT (1938) empfehlen sie Einzelreize (1/sec), da bei hohen Reizfrequenzen Anzeichen einer Wärmeschädigung nachweisbar waren. KIESSIG und ORZECHOWSKI (1941) berichten außerdem, daß die den Elektroden benachbarten Gewebe der Zahnpulpa um so rascher ihre Versuchsbrauchbarkeit verloren, je stärkere elektrische Reize auf sie ausgeübt wurden. Sie führen deshalb die Reizschwellenmessungen mit der empfindlichsten Testreaktion (d.h. mit der geringsten Elektrizitätsmenge) durch und applizieren höhere Stromstärken nur zur Kontrolle der Ergebnisse.

HOLLINGER (1948), SOEHRING und BECHER (1949) sowie STELLMACH, SCHRÖDER und SOEHRING (1952) bringen wesentliche technische Verbesserungen:

1.) Die Reizung geschieht mit exakten, regulierbaren, rechteckigen Stromstößen. Ein dauernd parallel geschalteter Oszillograph gestattet eine Kontrolle der Amplitude, des Impulsverlaufes sowie Widerstandsberechnungen. Damit ist die Überwachung des Isoliermaterials gesichert, welches sich lockern kann, so daß über eindringende Feuchtigkeit ein Nebenstromkreis entsteht. Ein übermäßiger Abfall der Impulszacken zeigt diese Schäden an.

2.) Eine brauchbare Lösung des Isolierungsproblems wird gefunden. Nach einem Gipsabdruck des betreffenden Zahnes stellen sie Kronen aus Kautschuk bzw. Kunststoff her, die mit gut klebender weißer Guttapercha gefüllt aufgeschoben werden.

SOEHRING und BECHER (1949) unterziehen außerdem die Testreaktionen und deren Auslösungsbedingungen einer eingehenden, kritischen Erörterung.
Sie unterscheiden dabei drei Erscheinungsbilder:

1.) Syndrom "Z": Zucken der Mundbodenmuskulatur, das als ein durch Erregung des Zahnes ausgelöster Reflex aufzufassen ist.

2.) Syndrom "R": Rümpfen der Schnauze.
Die Autoren nehmen an, daß für seinen Ablauf bereits die Koordination verschiedener Teile des Zentralnervensystems vorausgesetzt werden muß.

3.) "Reaktion" nach KOLL: Dieses Bewegungsbild kann ohne Einschaltung kortikaler Bezirke vom Zwischenhirn ausgelöst werden.

Elektrische Reizung der Zahnpulpa beim Kaninchen:
RUCKSTUHL (1939) befaßt sich in Anlehnung an GORDONOFF mit der Erregung der Zahnpulpa oberer Inzisivi durch feine Platinelektroden. Durch eine Bohrung auf der labialen Seite des Nagezahnes legt er das Zahnmark übersichtlich und unverletzt

frei, um keine isolierende und inkonstante Zwischenschicht zu haben. Auf eine gleichbleibende, sorgfältige Befeuchtung der Kavität ist zu achten. Eine scharf einsetzende, intensive Kontrakturbewegung der Kaumuskeln kennzeichnet die Schmerzäußerung.

FLEISCH und DOLIVO (1953) erzielen mit dieser Methodik die klarsten und sichersten Ergebnisse, belassen jedoch noch eine geringe Dentinschicht über der Zahnpulpa. Eine isolierte Klemme, die zwei Metallspitzen als Elektroden trägt, wird in entsprechende Rinnen der beiden oberen Schneidezähne eingehängt.

HAAS, HOHAGEN und KOLLMANNSPERGER (1953) meinen, daß auch hierbei stärkere Differenzen in der Reizbeantwortung (Schleckbewegungen, Krämpfe der Kiefermuskulatur)gegeben sind, da beim Anbohren des Zahnes ein absolut gleichmäßiger Abstand der Elektroden von der Pulpahöhle nicht erreicht werden kann.

b_3) Elektrische Reizschwellenmessungen an der äußeren Haut:

BIETER, CUNNINGHAM, LENZ und McNEARNEY (1936) bestimmen die anästhesierende Wirksamkeit durch subarachnoidale Injektion am Kaninchen. Eine Zunahme der Amplitude und Geschwindigkeit der Atmung bezeichnet die Schmerzschwelle. Die für die Hautreizung nötige Energie liefert ein Harvard-Induktorium. Die große inerte Elektrode liegt einem Hinterbein an, während eine in die Haut versenkte Nadel den Kontakt mit den Gewebsflüssigkeiten herstellt.

LESER (194o) modifiziert den Kaninchen-Cornea-Test, indem er die betäubende Lösung mit einer feinen Nadel unter die Konjunktiva des Ober- und Unterlides injiziert. Die elektrische Reizung befähigt ihn, neben der Dauer auch die Tiefe der Anästhesie zu verfolgen. Der geringste Strombetrag, der erforderlich ist, damit ein Lidreflex nach Stimulation der Cornea einsetzt, wird notiert.

KNOWLTON und GROSS (1943) verfolgen die Infiltrationsanästhesie der Rückenhaut von Hunden. Eine Vielpunkt-Elektrode

(3o Stecknadelköpfe) sichert die Berührung mit einer angemessenen Zahl von Hautrezeptoren. Die Verfasser sind der Ansicht, daß die durch Kondensatorentladungen erzielbare Reaktion der Augenlider ein verläßliches Erkennungszeichen für die Schmerzschwelle darstellt.

Weitere Autoren befassen sich mit der elektrischen Exzitation des Schwanzes der Katze (FLEISCH und DOLIVO (1953)), Maus (HAAS, HOHAGEN und KOLLMANNSPERGER (1953) nach LUCKNER und MAGUN) und Ratte (WIRTH und GÖSSWALD (196o)).

Frühe elektrokutane Verfahren am Menschen stammen z.B. von MARTIN, GRACE und McGUIRE (1915) sowie MACHT, HERMAN und LEVY (1916). MONJÉ und RITTER (1959) betonen die große Schwierigkeit dieser Methodik, an der unverletzten Haut Schmerz in reiner Form hervorzurufen. Es gelingt ihnen, mit Induktionsstrom (29 Hz) sowie einer speziellen Flüssigkeitselektrode einen ganz plötzlich und heftig einsetzenden Schmerz zu erzeugen, der am besten mit einem Nadelstich verglichen werden kann. Als Reizort wählen sie vier Schmerzpunkte des Unterarmes aus, die sich durch eine geringe Schwankungsbreite und durch Reinheit des entstehenden Schmerzgefühles auszeichnen.

b_4) Elektrophysiologische Methoden:

1.) SCHMITZ und LOEVENHART (1924, nach BIBERFELD und POTOTZKY) stellen den N. ischiadicus des betäubten Kaninchens dar, um die zur Blockade des Nervimpulses notwendige Minimalkonzentration eines Lokalanästhetikums zu ermitteln. Das abgetrennte, zentrale Nervende wird vor und nach dem Eintauchen in eine anästhesierende Flüssigkeit stimuliert. Der fehlende Reizeffekt auf die Atmung des Tieres läßt das Vorhandensein der Leitungsanästhesie erkennen.

2.) SINHA (1936) beobachtet die anästhesierende Wirkung an einem Ischiadicus-Gastrocnemius-Präparat von Rana esculenta Hung. Ein isometrischer Hebel zeichnet die durch Induktionsstrom auslösbaren Muskelkontraktionen auf einer berußten Trommel. Die Bewertungsgrundlage ist die-

jenige Zeit, welche bis zur motorischen Paralyse auf zehn- bzw. fünfzigfach überschwellige Reize vergeht. Diese Technik geht zurück auf MOMMSEN (1881). Wird der Nerv mit einer feinen Glasspitze an der Einwirkungsstelle des Anästhetikums aufgefasert, so verkürzen sich die Diffusionszeiten so stark, daß in Abständen von ca. lo min am gleichen Präparat mehrere Substanzen bzw. Konzentrationen serienweise geprüft werden können (WILBRANDT und de la CUADRA (1947)).

3.) BENNETT, WAGNER und McINTYRE beschreiben 1942 eine interessante Versuchsanordnung am isolierten N. ischiadicus des Frosches. Sie beurteilen den Nervblock anhand der abnehmenden Amplitude der Alpha-Welle monophasischer Aktionspotentiale, welche mit einem Oszillographen aufgenommen werden. Die erforderliche Blockzeit der jeweiligen Lösung hängt zusätzlich vom Durchmesser des Nerven ab. Durch dieses Verfahren läßt sich im Unterschied zur mechanischen Antwort eines Nerv-Muskelpräparates der Zeitverlauf der Anästhesie genau verfolgen. Weiterhin können der zeitliche Ablauf der Restitution des Nervimpulses nach der Anästhesie und die Veränderungen der Leitungsgeschwindigkeit erfaßt werden (RUD (1961)).

4.) BROWN und LUDUENA (1953) studieren das Diffusionsvermögen anästhesierender Lösungen am N. ischiadicus narkotisierter Katzen. Die prozentuale Hemmung der Zuckungen des M. gastrocnemius auf kurze Rechteckimpulse sowie die Erholungszeit erlauben entsprechende Rückschlüsse.

5.) Subkortikale Registrierung der Potentiale des Mittelhirnes und Thalamus nach elektrischer Erregung der Zahnpulpa von Katzen mittels rechteckiger, überschwelliger Impulse (HAUGEN und MELZACK (1957)). Das Absinken der Amplitude von Hirnstamm-Potentialen bietet einen Maßstab für den Einfluß betäubender Substanzen.

6.) Direkte Beobachtung von Aktionspotentialen im Ganglion Gasseri nach gingivaler Reizung an narkotisierten Katzen (PETROS und GIBILISCO (1959)). Die Infiltrationsanästhesie erfolgt ca. 1 cm hinter den Reizelektroden im Bereich der Fossa canina. Das Schwinden der Aktionspotentiale gibt den Index für die anästhesierende Wirksamkeit und ermöglicht die Bestimmung folgender Merkmale:

Beginn der Anästhesie,
Beginn der vollständigen Betäubung,
Rückkehr der Nervaktivität,
völlige Wiederherstellung der Funktion.

c) Chemische Reizmethoden

Diese Untersuchungsart ist nur in begrenztem Ausmaß eingesetzt worden. GOETZL et al. (1943) begründen das mit folgenden Einwänden:

1.) Die Intensität des chemischen Reizes ist unbefriedigend meß- und reproduzierbar, kaum durch genügend kleine, registrierfähige Differenzen zu verändern und inkonstant während der Reizdauer.

2.) Der folgende Gewebsschaden verhindert eine wiederholte Erregung identischer Areale.

Erste Forschungen über die schmerzerzeugende Wirkung von Halogenen, Säuren, Laugen, Alkoholen usw. auf verletzter Haut stammen von GRÜTZNER (1894).

SOLLMANN (1918) prüft die Empfindlichkeit dekapitierter Frösche nach Betäubung des Plexus lumbalis und topischer Einwirkung von Anästhetika im Bereich der Beine. Tauchen die Pfoten in $\frac{n}{10}$ Salzsäure ein, so erfolgt bei ungestörter nervöser Aktivität eine reflektorische Kontraktion der hinteren Extremitäten. BÜLBRING und WAJDA (1945) beginnen mit o,o5 n HCl und steigern auf das Vierfache.

LEBERMANN (1922) beurteilt in Selbstversuchen unverwundete Hautflächen, wobei er mit feinen Glaskapillaren oder -stäben winzige Tropfen irritierender Lösungen (Ameisensäure, Bis-

essig, Essigsäureanhydrid) aufbringt. So reizt er u.a. durch Kataphorese sowie subkutane Injektionen anästhesierte Bezirke mit siebenfach abgestufter Essigsäure. Es ergibt sich, daß die Betäubung Konzentrationen bis zu 75% erlaubt, während unter gewöhnlichen Bedingungen schon bei 1o% Brennen aufzutreten pflegt.

Von DARDEL und LINDAHL (1962) deponieren schmerzerregende Verbindungen mittels der großen Geschwindigkeit und des Druckes einer Düsenspritze intra- und subkutan am Oberarm. 6% Kaliumchlorid erscheint ihnen am günstigsten, da es infolge seiner erheblichen osmotischen Auswirkungen und des hohen Gehaltes an Kaliumionen einen besonders intensiven und langandauernden Schmerz verursacht, um verschiedene Agentien und ihre Konzentrationen unterscheiden zu können. Durch den gleichzeitigen, dosierbaren Zusatz von Lokalanästhetika (o,oool-l,o%) wird das Schmerzerlebnis vermindert bzw. gehemmt. Ist die Wirksamkeit hoch genug, so sollte die Einspritzung schmerzfrei verlaufen. Die Versuchspersonen sind angehalten, die Stärke der Empfindung in sechs Graden und ebenso ihre Dauer zu erläutern. Danach richtet sich die Beurteilung des gesamten Anästhesieeffektes. Allerdings gestattet das Verfahren keine Bewertung von Einzelfaktoren der anästhesierenden Wirksamkeit wie Tiefe, Dauer, Latenz und Ausdehnung der örtlichen Betäubung.

DHUNÉR, EDSHAGE und WILHELM (196o) erproben eine Fingerabdruck-Technik, den Ninhydrin-Test. Das wesentliche Prinzip besteht darin, daß Sensibilität und Schweißsekretion der Haut parallel laufen. Je mehr die Hypästhesie fortschreitet, desto geringer ist der Schweißgehalt des Abdruckes mit den anfärbbaren Aminosäuren (nach MOBERG). Die Verfasser umgehen damit die subjektiven Aussagen von Probanden und gelangen zu verläßlichen, objektiven Bildern beim Ulnaris-, Medianus- und Fingerblock.

d) Thermische Reizmethoden

Wärme bildet die gebräuchlichste Energieform, erstmalig von GOLDSCHEIDER 1884 zur experimentellen Schmerzerzeugung untersucht.

d_1) Kontaktwärme:
Tierversuche: HILDEBRANDT (1934), WOOLFE und MACDONALD (1944), EDDY und LEIMBACH (1953), FLEISCH und DOLIVO (1953).
Humanversuche: GRÜNTHAL (1941), LEE und PFEIFFER (1951).
Allen Kontaktmethoden haftet aber der große Nachteil an, daß neben dem erwünschten Schmerzgeschehen auch Berührungs- und Druckempfindungen hervorgerufen werden können. Die Anwendung von Strahlungswärme umgeht diese Schwierigkeit.

d_2) Strahlungswärme:
HARDY, WOLFF und GOODELL (194o, 195o, 1952) entwickeln das inzwischen weitverbreitete Standardverfahren:
Das Licht einer looo bzw. 5oo Watt-Lampe wird durch eine Linse auf die geschwärzte Stirn der Versuchsperson geworfen. Die Apertur begrenzt die Reizfläche auf 3,5 qcm. Die Belichtungszeit beträgt jedesmal drei Sekunden. Der Proband bemerkt zunächst ein Wärmegefühl, das schließlich zu einem deutlichen, schmerzhaften Stich anschwillt. Die benötigte Wärmemenge, bestimmt durch einen geeichten Strahlungsmesser, charakterisiert die Schmerzschwelle mit der Dimension mcal/sec/qcm.
Die Raumtemperatur sollte sich zwischen $2o^{\circ}$ und 28° C bewegen, denn dieses Intervall gewährleistet eine relativ gleichbleibende Stirntemperatur von $34 \pm o{,}5^{\circ}$ C und verringert den Einfluß der Schweißsekretion. FLODMARK und WRAMNER (1945) schalten Farbfilter vor, ohne die Haut zu schwärzen. Damit werden sie vom Schwärzungsgrad unabhängig, der ja immer gleichmäßig zu gestalten ist (Radiometer). Außerdem vermeiden sie Verletzungen durch mehrmaliges Entfernen des Farbstoffes, welche die Erregbarkeit der Haut steigern.

ANDREWS und WORKMAN (1941) sowie WINDER, PFEIFFER und MAISON (1946) übernehmen diese Technik für Reizschwellenmessungen an Hunden bzw. Meerschweinchen. Hautzuckungen melden den Reizerfolg.

Modifikationen:

Beobachtungen von Injektionsanästhesien durch thermische Reizung am menschlichen Finger (PFEIFFER, SONNENSCHEIN, GLASSMAN, JENNEY und BOGOLUB (1948)):
Nagel und Ballen eines Fingers werden mit einem matten schwarzen Lack überzogen. Der kleine Finger reagiert am empfindlichsten auf Erwärmung. Die Reizschwellen liegen im Bereich des Nagelbettes um etwa 30-40% niedriger als im Bereich des Fingerballens. Ihr Verhalten in beiden Zonen zeigt eine reziproke Beziehung. Bei Blockade des N. medianus steigt die Schwelle des Mittelfingerballens unter sinkenden Werten am Fingernagel. Umgekehrt veranlaßt die Lähmung des Ganglion stellatum lediglich eine Reizschwellenerhöhung des Nagelbettes, dessen sympathische Innervation sich auf diese Weise zeigt. Die Verfasser sprechen daher von "sympain".

Injektionsanästhesie am Schwanz der Ratte und der Maus: Die Grundidee ist die Reaktionszeitmessung nach D'AMOUR und SMITH (1941). Der Schwanz einer Ratte kommt genau in den Brennpunkt der Linse zu liegen. An einer Stoppuhr wird die Zeit bis zur Schmerzreaktion abgelesen, einem Zucken oder Wegschnellen des Schwanzes. In Analgesie verlängert sich die Reaktionszeit, welche normalerweise um fünf Sekunden pendelt. HERR, NYIRI und PATAKY (1953) beurteilen damit relativ schnell und handlich die leitungs- und infiltrationsanästhetische Wirkung an Ratten. Nach ihrer Meinung vermeiden sie dadurch folgende Nachteile der bisherigen Verfahren zur Prüfung der Lokalanästhetika an sensiblen Nervenfasern von Säugetieren:

1.) Die Tiere müssen narkotisiert werden, aber ohne Verlust der Rückenmarkreflexe.
2.) Das Halten des auspräparierten Nerven bei entsprechender Temperatur und ohne Austrocknung bedarf großer Sorgfalt.
3.) Da jedes Tier nur einmal zur Messung verwendbar ist, fehlt die Möglichkeit, mehrere Betäubungsmittel am selben Tier zu vergleichen.

4.) Die experimentellen Bedingungen sind nicht identisch mit denen der praktischen Applikation.
5.) Die Wirkungsdauer kann nicht bewertet werden, da keine normalen Resorptionsverhältnisse vorliegen.

Je 5,15 und 3o min nach der Einspritzung des Betäubungsmittels wird das Licht einer 5oo Watt-Lampe auf die schwarz gefärbten Schwanzzonen von je fünf Ratten projiziert. Die hierbei ermittelten Reaktionszeiten gelten nur dann als Wirkung, wenn sie den doppelten Mittelwert der Reaktionszeit aller fünf Ratten vor der Injektion erreichen. Länger dauernde Wärmereize sind abzulehnen, weil sie Brandwunden erzeugen.

Zur quantitativen Einstufung der Leitungsanästhetika hat THER (1953a, 1953b, 1964) die Brennstrahl-Methode am Mäuseschwanz herangezogen, weil sie im Unterschied zu Experimenten am Froschischiadikus die Durchblutungsverhältnisse des lebenden Säugetiers berücksichtigt. Die Energiequelle ist so eingestellt, daß unbehandelte Mäuse innerhalb einer Zeitspanne von 1o sec den Stimulus beantworten. Vor und 1o min nach der bilateralen Injektion an der Schwanzwurzel prüft er ca. 1,5 cm distalwärts die Schmerzreaktion. Als "positiv" gelten alle Tiere, welche eine Brenndauer von 15 sec reaktionslos aushalten. Die ED_{50}, d.h. diejenige Dosis, bei welcher fünfzig Prozent der Tiere betäubt sind, bietet eine genaue Bewertungsgrundlage für die anästhesierende Wirksamkeit verschiedener Stoffe.
Weiterhin kann die Anästhesiedauer durch multiple Reizungen ermittelt werden (HAAS, HOHAGEN und KOLLMANNSPERGER (1953), ULFENDAHL (1957), HENN (196o)).

e) Mechanische Reizmethoden

e_1) Oberflächenanästhesie:

Menschliche Cornea:
Dosierte Kräfte treffen die Hornhaut des Auges vor und nach dem Einträufeln einer anästhesierenden Flüssigkeit. Der Lidreflex gilt als Reizantwort.

SCHLÜTER (1907) kontrolliert in regelmäßigen Abständen die Empfindlichkeit der Cornea mittels fünf in gr/qmm geeichter Reizhaare.
SCHMITZ und LOEVENHART (1924) begrenzen die Anflutungszeit sowie die Reizintervalle auf 1 min. Messingstifte mit abgerundeter, rechtwinklig gebogener Spitze stellen die Berührungsinstrumente dar. Infolge der drohenden Verletzungsgefahr verliert diese Technik jedoch an Bedeutung. Gewebsfreundlicher erscheint ein Vorschlag von GOLDBERG (1943), welcher regulierbare Luftstöße aus einer fixierten Entfernung von 62 mm einwirken läßt. Ein Manometer zeigt die angewandte Druckhöhe in mm Hg an.

Tierische Cornea:
MORGENROTH und GINSBERG (1912) beschreiben das grundsätzliche Verfahren am Kaninchenauge. SINHA (1936) verlängert die Kontaktzeit der anästhesierenden Lösung auf 5 min, damit langsam wirkende Mittel nicht unterbewertet werden. Grobe Druck- oder Berührungsreize mittels einer Sonde bzw. Bleistiftspitze (SOLLMANN (1918), SCHMITZ und LOEVENHART (1924)), sollen den Corneal-Reflex auslösen. Eine vollkommene Betäubung ist in dieser Weise erkennbar. Geringe Grade herabgesetzter Sensibilität entziehen sich jedoch der Beurteilung. ROSE (1929) sowie LESER (1940) umgehen diesen Nachteil durch elektrische Reizung. Verschiedene Autoren bemühen sich, die durch individuelle Tiervariation bedingten Fehler mit Hilfe statistischer Methoden auszuschalten und so quantitative Wirkungsunterschiede zu ermitteln (siehe z.B. THER (1953b)). Reizhaare (RÉGNIER (1923)) von bestimmter Durchbiegung sichern die Reizkonstanz (Pferdehaare, CHANCE und LOBSTEIN (1944), THER (1953b); Kaninchenbarthaare, KEIL, MUSCHAWECK und SCHMITZ (1953)).

Nasenschleimhaut (Kaninchen):
Mit einem feinen Haarpinsel wird die betäubte Nasenschleimhaut der Tiere mechanisch irritiert, um den Niesreflex auszulösen (NIESCHULZ, HOFFMANN und POPENDIKER (1958)).

e_2) Infiltrationsanästhesie:

Intrakutane Quaddeln am menschlichen Unterarm:
Siehe BRAUN (1914), SOLLMANN (1918), RHODE (1921), SINHA (1936), McINTYRE und SIEVERS (1937), HARNISCH und MÖSSINGER (1953), HATTYASY und TÖRTELI (1955) etc..

Diese von SCHLEICH eingeführte Betäubungsmöglichkeit hat BRAUN systematisch erprobt. Die Lösung wird mit einer flach, fast parallel zur Hautoberfläche eingestochenen feinen Hohlnadel, unter Vermeidung des lockeren subkutanen Zellgewebes, in die straffe Kutis injiziert. Das durchtränkte Gebiet erhebt sich in Form einer runden, blassen Quaddel, deren Größe vom Flüssigkeitsvolumen und der Injektionstiefe abhängt. Mechanische Stimuli, meist Nadel- oder Sondenstiche, liefern relative Werte der lokalanästhesierenden Kraft:

1.) Anästhesierende Minimalkonzentration,
2.) Anästhesiedauer,
3.) Durchmesser des Anästhesiefeldes.

Günstig ist der Vergleich mehrerer, nebeneinander gelegter Quaddeln an einer Versuchsperson. Als Nebenbefund lassen sich gewebsirritierende Eigenschaften erfassen.

MONGAR (1955) entfernt die Epidermis durch die blasenerzeugende Wirkung eines o,3% Cantharidenpflasters, welches für 6-8 Stunden belassen wird. Nach Exzision des Bläschens wird die Reizfläche abwechselnd mit Tyrode - bzw. anästhesierender Lösung berieselt. Durch Federkraft üben die Borsten eines Kamelhaar-Bürstchens dosierten Druck aus.

Intrakutane Quaddeln am Meerschweinchen:
ROSE (1929), McINTYRE und SIEVERS (1937), BÜLBRING und WAJDA (1945), GOLDBERG (1947, 1949), THER (1953a, 1953b), HARNISCH und MÖSSINGER (1953), STÜBEN (1955, 1956).

Das Standardverfahren geht auf BÜLBRING und WAJDA (1945) zurück. Sechs Stichreize wirken in 5-minütigen Abständen für 3o min ein. Der Anästhesiegrad errechnet sich aus der Anzahl der unbeantworteten Nadelstiche. Auch hier bewährt sich die von THER vorgeschlagene Halbwertszeit. Das ist der Intervall vom Beginn der Injektion bis zu dem Augenblick, da auf sechs

Stimuli bereits dreimal "positiv", also durch Quieken, reagiert wird.

Subkutane Infiltration:
Kaninchenauge: TATUM (1931), LESER (194o).
Mensch: GORDH (1948, 1949), HALLÉN (1949), CARNEGIE und HEWER (195o).

Im Unterschied zur intrakutanen Technik ist es hier schwierig, die Eindringtiefe der Kanüle konstant zu halten (GEDDES (1955)).

e_3) Leitungsanästhesie:

Am N. ischiadicus des Meerschweinchens (SHACKELL (1935)):
Der erfolgreiche Nervblock erzielt eine anästhetische Hautzone von 2-3 qcm Ausdehnung auf der posterioren bzw. lateralen Fläche des Schenkels, welche durch Kneifen mit einer Zange bzw. durch Nadelstiche getestet wird. LUDUENA und HOPPE (1952) beobachten die Anästhesiedauer jedoch lieber mittels der motorischen Paralyse, da Vorversuche einen größeren experimentellen Fehler der Sensibilitätsprobe zeigten.

Am freipräparierten Ischiadikus dekapitierter Frösche (THER 1953a, 1953b):
Kleine Wattestückchen, getränkt mit der betäubenden Lösung, werden schonend um den Nerv gelegt. Durch leichtes Kneifen der Zehen läßt sich die Zeit bis zur totalen Unterbrechung der nervösen Leitung anhand des Beinanzieh-Reflexes feststellen.

Am Schwanz der Maus (BIANCHI (1956)):
Die Tiere erhalten subkutan, etwa 1 cm von der Schwanzwurzel entfernt, o,1 ml der betäubenden Flüssigkeit. Eine schmale Arterienklemme, deren Branchen mit einer dünnen Gummihülse überzogen sind, setzt 15 min später einen Schmerzreiz am Injektionsort. Empfindliche Mäuse wenden sich immer wieder um und versuchen, die Klemme zu beseitigen. Dieser Reizmechanismus dient bereits seit Jahrzehnten für die biologische Wertbestimmung der Analgetika (HAFFNER (1929), HESSE (193o),

EDDY (1932), FRIEND und HARRIS (1948)).

Die große Zahl der geschilderten Möglichkeiten zur Prüfung schmerzstillender Pharmaka mittels elektrischer, chemischer, thermischer und mechanischer Reizmethoden zeigt, daß ein Standardverfahren noch nicht gefunden worden ist. Die geschaffene Übersicht soll die schwierige Auswahl einer geeigneten, möglichst objektiven Testmethodik erleichtern.

2.) Bisherige Befunde über die lokalanästhesierende Wirksamkeit von Lidocain, Propitocain und Hostacain

A) Experimentelle Befunde

Abkürzungen:

Adr.	= Adrenalin
Art.	= Arterenol
K	= Konzentration in %
$\bar{m}$	= mittlere Dauer der Anästhesie in Minuten
N	= Anzahl der Bestimmungen, Versuchspersonen etc.
o.V.	= ohne gefäßverengenden Zusatz

a) Infiltrationsanästhesie

a_1) Intrakutane Terminalanästhesie am Meerschweinchen:

Die intrakutane Terminalanästhesie hält nach Anwendung von Lidocain (Wz.: Xylocain) länger an als nach Injektion von Procainlösungen. Sie wird durch Adrenalinzusatz beträchtlich verlängert. Lidocain 1% ist hinsichtlich der Wirkungsdauer ungefähr einer 2% Procainlösung äquivalent (GOLDBERG (1947, 1949), Lösungsmenge: o,25 ml):

Xylocain		Procain	
K	$\bar{m}$	K	$\bar{m}$
1,o	152	1,o	137
2,o	183	2,o	151
2,o + 2o µg/ml Adr.	332	2,o + 2o µg/ml Adr.	237

Eine Gegenüberstellung äquieffektiver Konzentrationen nach HENN (1960, o,1 ml, Verfahren nach BÜLBRING und WAJDA (1945)) zeigt die größere anästhesierende Wirksamkeit von Lidocain:

Lidocain			Procain		
K	Anästhesiegrad	N	K	Anästhesiegrad	N
o,45	24,9 ± 1,2	6	o,6	24,6 ± 1,7	6
o,3o	2o,8 ± 1,2	6	o,4	21,8 ± 1,o	6
o,15	14,9 ± 2,3	6	o,2	15,o ± 1,2	6

Ähnliche Aktivitätsverhältnisse berichten EMSLIE und GOULDING (1955, bei Arterenolzusatz), SCHMIDT et al. (1959) sowie WIRTH und GÖSSWALD (196o). LUDUENA und HOPPE (zitiert nach BROWN und LUDUENA (1953)) finden Lidocain sogar 3,3mal wirksamer als Procain.

Die grundlegenden pharmakologischen Untersuchungen über Hostacain veröffentlichte THER (1953a). Aus der Messung der infiltrationsanästhetischen Wirkung geht hervor (o,1 ml, graphische Bestimmung der Halbwertszeit), daß eine o,1% Hostacainlösung beinahe die Wirkung einer o,5% Procainlösung erreicht. Eine o,25% Hostacainlösung führte bereits zu einer wesentlich länger andauernden Betäubung.

STÜBEN (1955, o,2 ml, Halbwertszeit) bestimmte Eintritt und Ende der anästhesierenden Wirkung verschiedener handelsüblicher Präparate. Hostacain und Xylocain bewirkten einen erheblich schnelleren Anästhesieeintritt als die geprüften 2% und 4% Procainlösungen. Procain 2% bzw. 4% erreichte jedoch bei annähernd übereinstimmenden Vasokonstriktorzusatz eine längere Anästhesie als Hostacain 2%:

	Wirkungseintritt	Wirkungsende
Novocain 2% / 5 mg% Adr.	3 min 3o sec	21o min
Novocain 4% / 5 mg% Adr.	2 min 12 sec	225 min
Novocain 2% / 5 mg% l-Art.	6 min o sec	19o min
Xylocain 2% / 1,25 mg% Adr.	1 min 48 sec	13o min
Xylocain 2% / 2,oo mg% Adr.	1 min 24 sec	145 min
Hostacain 2% / 4 mg% Adr.	1 min 18 sec	18o min
Hostacain 2% / 5 mg% l-Art.	1 min 3o sec	17o min

a_2) Intrakutane Terminalanästhesie am Menschen:

Vergleich von Lidocain und Procain:

Die Ergebnisse von HENN (1960, o,2 ml, Halbwertszeit) bestätigen auch am Menschen die Eignung von Lidocain für eine langanhaltende Betäubung:

Lidocain			Procain		
K	$\bar{m}$	N	K	$\bar{m}$	N
1,o	68 ± 7	2o	2,o	36 ± 4	2o
o,5	46 ± 7	2o	1,o	23 ± 2	2o

Die Befunde von GORDH (1948, 1949) sowie DHUNÉR, OLJELUND und AAGESEN (1956) demonstrieren eindrucksvoll die vielfache Steigerung (7-15fach) der Wirkungsdauer von Lidocain durch Adrenalinzusatz (1:1oo ooo). MONGAR (1955) beurteilt Lidocain ca. 2,3-2,6fach wirksamer als Procain. Weniger günstige Mitteilungen stammen von HALLÉN (1949) und CRAWFORD (1953), obwohl auch hier die Überlegenheit des Säureamids angedeutet wird.

Vergleich von Lidocain und Hostacain nach EDLUND und WIEDLING (1954, o,5 ml, ic. + sc., Halbwertszeit):

Die folgende Übersicht läßt die erhebliche Bedeutung des Vasokonstriktors bei der Lokalanästhesie klar erkennen. Außerdem wird Hostacain als "Kurzzeitanästhetikum" charakterisiert, da es trotz des gefäßverengenden Zusatzes eine um 2-4mal kürzere Anästhesiedauer erzielt:

	K	$\bar{m}$ o.V.	N	$\bar{m}$ + Adr.		N
Lidocain:	o,5	3o ± 6	12	376 ± 19,5	(1:1oo ooo)	24
	2,o	45 ± 11	12	449 ± 11	(1: 5o ooo)	12
Hostacain:	o,5			99 ± 14	(1:1oo ooo)	12
	2,o	36 ± 7	12	23o ± 6	(1: 25 ooo)	12

Vergleich von Lidocain und Propitocain nach ERIKSSON (1961), ERIKSSON und GORDH (1959):

Propitocain tendiert in diesen Untersuchungen zu einer längeren Anästhesiedauer (37 Versuchspersonen, o,1 ml). Die bestehende Differenz von ca. 1o% ist aber nicht statistisch signifikant:

	Xylocain	Propitocain
K	m̄	m̄
o,5	18,8	2o,3
1,o	24,o	26,8
2,o	27,4	3o,o

Konzentrationen unterhalb o,3% wirkten jedoch gleichmäßig. Bei ischämischer Haut nahm die Betäubungsdauer von Propitocain (o,o4%) am stärksten ab. Möglicherweise beruht dies auf einer schnelleren Elimination aus den Geweben, begünstigt durch ein größeres Diffusionsvermögen.
Bei der Bestimmung der anästhesierenden Minimalkonzentration war Propitocain in einer etwas schwächeren Lösung (o,o15 und o,o2o%) signifikant wirksamer als Xylocain (P kleiner als o,o1 und o,o5).

Von DARDEL und LINDAHL (1962, chemische Methode) stellen beim Vergleich 1% Lösungen fest, daß der schmerzverhütende Effekt von Xylocain und Propitocain 12mal bzw. 1omal größer ist als derjenige von Procain.

a_3) Subkutane Terminalanästhesie am Menschen (GORDH (1948, 1949), HALLÉN (1949), CARNEGIE und HEWER (195o), BLANKE und THOREY (1954)):

BLANKE und THOREY (1954) kommen zu folgenden Resultaten:

1.) Die Anästhesie tritt beim Xylocain fast dreimal so schnell wie beim Novocain ein.

2.) Die Dauer der Anästhesie ist beim Xylocain wesentlich länger. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß auch das Xylocain (2%) o.V. eine Wirkungsdauer von durchschnittlich 54,o min zeigte.

3.) Die anästhesierende Wirkung von Xylocain übertrifft diejenige von Novocain in bezug auf die flächenhafte Ausdehnung der Betäubung fast um das Doppelte.

4.) Bei der Tiefenwirkung beträgt das Verhältnis Xylocain zu Novocain etwa 4:3.

5.) Das Abklingen der Betäubung geschieht beim Xylocain allmählich, beim Novocain aber rasch.

a_4) Submuköse Terminalanästhesie am Menschen:

1.) Verfahren nach BJÖRN (BJÖRN (1947), BJÖRN und HULDT (1947), UDÉN (1949), BERLING und BJÖRN (1951, 1961), HULDT (1953), BERLING und BJÖRLIN (1955), BERLING (1958), BJÖRLIN (1963)):

Die Lösungsmenge beträgt jeweils 1 ml und wird in der Regel innerhalb 6o sec injiziert. Die Teilfaktoren des Begriffes "anästhesierende Wirksamkeit" besitzen nach BJÖRN und Mitarbeiter folgende Definition:

Analgesiefrequenz (AF):
Die Analgesiefrequenz ist die prozentuale Häufigkeit, in der bei Anwendung gezeigter Technik die vollkommene Betäubung des Zahnes, über welchem die Injektion erfolgte (lateraler oberer Schneidezahn = zentraler Zahn), erreicht wird. Je höher dieser Prozentsatz ist, desto größer kann die Wirksamkeit des geprüften Präparates gewertet werden. Für jeden im Analgesiebezirk liegenden Zahn läßt sich eine entsprechende Frequenz berechnen, welche über die Ausbreitungsfähigkeit informiert.

Analgesieausbreitung (AAB):
Dieser Faktor stellt einen Index dar, der aus dem Verhältnis der mittleren Analgesiefrequenz der beiden Nachbarzähne (Eckzahn bzw. mittlerer Schneidezahn) zur Analgesiefrequenz des zentralen Zahnes entsteht. Sein maximaler Wert beträgt 1. BERLING und BJÖRN (1961) berechnen die Analgesieausbreitung an den Versuchspersonen, welche eine Betäubung der zentralen Zähne zeigen und geben sie als Prozentzahl Individuen an, bei denen

ebenfalls eine Analgesie der beiden angrenzenden Zähne eingetreten ist.

Analgesiedauer (AD):
Die Analgesiedauer bezeichnet den Zeitraum, gemessen in Minuten, vom Augenblick des Verschwindens bis zur Wiederkehr der Empfindlichkeit der Zähne auf maximale Stromstärken. Um einen reinen Ausdruck für die Betäubungsdauer zu erhalten, unbeeinflußt von der Analgesiefrequenz bzw. -ausdehnung, können nur völlig betäubte, zentrale Zähne herangezogen werden. Dies gilt auch für die

Analgesielatenz:
Dieser Begriff ist definiert als die Zeit, gemessen in Minuten, vom ENDE der Injektion bis zum Eintritt der Desensibilität. BERLING und BJÖRN (1961) ziehen es aus praktischen Gründen vor, die Latenzzeit als die Prozentzahl der Fälle anzugeben, bei denen die Analgesielatenz höchstens bis zu einem gewissen Wert ansteigt, vorschlagsweise 2 min.

Kombinationsparameter können u.U. die anästhesierende Aktivität einzelner Präparate noch deutlicher hervorheben. So reflektiert die prozentuale Häufigkeit der vollkommenen Betäubung mindestens eines Zahnes, mindestens von zwei bzw. drei Zähnen sowohl die Frequenz der Analgesie als auch ihre Ausdehnung.

Befunde über die Wirksamkeit 2% Xylocain- und Procainlösungen ohne Adrenalinzusatz:

Im Gegensatz zu Xylocain versagte Procain 2% o.V. in sämtlichen Fällen (BJÖRN und HULDT (1947)):

Betäubung von		Procain 2% (N=1o)	Xylocain 2% (N=2o)
mindestens	1 Zahn:	o	6o,o
	2 Zähnen:	o	35,o
	3 Zähnen:	o	5,o

Etwas niedrigere Prozentzahlen für Xylocain 2% o.V. sind den Tabellen von BERLING (1958) zu entnehmen (47,1%, 26,5%, 11,8%). Anhand der folgenden Aufstellung ist erkennbar, daß für Xylocain 2% ohne gefäßverengenden Zusatz im Kieferbereich eine Erfolgsquote von 4o-6o%, eine Analgesiedauer

der Zahnpulpa von 5-8 min und eine geringe Ausbreitungsfähigkeit erwartet werden kann. Die Weichteilbetäubung beträgt ca. 6o min.

N	AF	AAB	AD	AL	Autor
2o	6o,o	o,33	5,5	1,1	BJÖRN und HULDT (1947)
45	49	17	6		HULDT (1953)
34	38,2	o,62	6,3	2,5	BERLING (1958)
27	59,3	25,o	8	87,5% ≦ 2 min	BERLING und BJÖRN (1961)

Wirkungsvergleich von 2% Xylocain- und Procainlösungen mit übereinstimmenden Adrenalinzusatz (1:4o ooo = 25 µg/ml) an identischen Versuchspersonen:

Die experimentellen Untersuchungen von BJÖRN und HULDT (1947) ergeben, daß Xylocain der entsprechenden Procainlösung hinsichtlich der Betäubung sämtlicher drei Testzähne ca. fünffach überlegen ist. Xylocain zeichnete sich durch eine um 2o% höhere Analgesiefrequenz, eine doppelt so starke Ausbreitungsfähigkeit und eine erheblich länger anhaltende Betäubung der Zahnpulpa (2,4:1) aus:

	N	AF	AAB	AD	AL
Xylocain 2% / Adr. 25 µg/ml:	37	loo	o,9o	6o	1,3
Procain 2% / Adr. 25 µg/ml:	37	8o	o,45	25	2,o

HULDT (1953) nennt ähnliche Wirkungsdifferenzen:

	N	AF	AAB	AD	AL
Xylocain 2% / Adr. 25 µg/ml:	37	loo	88	56	1
Procain 2% / Adr. 25 µg/ml:	37	78	34	25	1,5

Bei der Prüfung variierender Konzentrationen beider Lösungen gelangt HULDT (1953) anhand der Analgesiefrequenz und -ausdehnung zu der Überzeugung, daß Xylocain / Adrenalin 4mal stärker wirksam ist als Procain / Adrenalin.

Befunde über die Wirksamkeit einer 2% Xylocainlösung mit Adrenalin 1:8o ooo (12,5 µg/ml):

Als Richtlinien für die praktische Anwendung dieses handelsüblichen Präparates wurden die Daten einiger Autoren zusammengefaßt:

N	AF	AAB	AD	AL		Autor
3o	loo	o,67	31,6	o,7		UDÉN (1949)
28	96,4	o,89	48,6	1,9		BERLING u.BJÖRLIN (1955)
29	96,6	o,86	63,3	2,4		BERLING (1958)
3o	loo,o	83,3	56,2	96,7%	≤ 2 min	BJÖRLIN (1963)

Im Unterschied zu Xylocain 2% / Adrenalin 1:4o ooo verkürzt sich die Analgesiedauer durchschnittlich um etwa lo-15 min. Die Angaben über die subjektive Wahrnehmung der Weichteilbetäubung schwanken zwischen 15o-193 min.

Wirkungsvergleich von Xylocain und Propitocain nach BERLING und BJÖRN (1961):

Beim Vergleich 2% Propitocain- und Xylocainlösungen konnten folgende Unterschiede (statistisch signifikant) wahrgenommen werden:

Propitocain 2% o.V. betäubte die Zahnpulpa durchschnittlich 3 min länger als Xylocain 2% o.V. (11:8 min). Bei einheitlicher Kombination mit 5 µg/ml Adrenalin (1:2oo ooo) verkürzte sich die mittlere Dauer der subjektiven Anzeichen der Weichteilbetäubung für Propitocain um 24 min (142:166 min). Propitocain 2% / Adrenalin 12,5 µg/ml (1:8o ooo) unterschied sich von Xylocain 2% / Adrenalin 12,5 µg/ml durch eine um lo min kürzere Analgesiedauer (35:45 min) und eine um 36 min verminderte Dauer der Symptome der Weichteilbetäubung (159:195 min).

BERLING und BJÖRN (1961) stellen keine statistisch gesicherte Differenz zwischen Xylocain 2% / Adrenalin 12,5 µg/ml und 3% Propitocainlösungen mit variierendem Adrenalingehalt im Hinblick auf Analgesiefrequenz, Ausbreitung und Latenzzeit fest. Allerdings wirkte Propitocain sowohl bei der Zahnanalgesie (22-29 min gegenüber 47 min für Xylocain)

als auch bei der Weichteilbetäubung (ca. 2 Stunden gegenüber ca. 3 Stunden für Xylocain) wesentlich kürzer:

	N	AF	AAB	AD	$\bar{m}$	AL ($\bar{z}$2
Xylocain 2% / Adr. 12,5 µg/ml:	25	1oo,o	8o,o	47	188	96,o
Propitocain 3% / Adr. 1o µg/ml:	25	1oo,o	76,o	29	136	92,o
Propitocain 3% / Adr. 5 µg/ml:	25	96,o	91,7	27	129	87,5
Propitocain 3% / Adr. 3,33 µg/ml:	25	1oo,o	8o,o	22	112	92,o

$\bar{m}$ = mittlere Dauer der Symptome der Weichteilbetäubung in Minuten.

Das für die zahnärztliche Praxis empfohlene und im Handel befindliche Propitocain 3% mit dem niedrigen Adrenalingehalt von 3,33 µg/ml überrascht demnach durch eine maximale Anschlagsfrequenz (1oo%) und eine weite Analgesieausbreitung (8o%). Die Analgesiedauer erstreckte sich durchschnittlich auf 22 min mit einer Mindestdauer von 1o min in 92% der Fälle. Die Symptome der Weichteilbetäubung dauerten ca. 2 Stunden (etwa 6o% des Betrages der Xylocain-Standardlösung mit 12,5 µg/ml Adrenalin).
Die Befunde der elektrischen Reizschwellenmessungen von MARTIN (1966, Sensotest-Verfahren), die allerdings nur an fünf Versuchspersonen gewonnen wurden, schränken diese optimistische Aussage ein. Es ergab sich, daß Propitocain 3% / Adrenalin 3,33 µg/ml nicht die Betäubungstiefe von zweiprozentigem Lidocain / Adrenalin erreichte. Hostacain forte (3%, 4o µg/ml Arterenol) übertraf diese beiden Lösungen durch den rascheren Eintritt der Betäubung und die größere Anästhesietiefe.

2.) LAZANSKY und ROBINSON (1949) vergleichen Xylocain 2% / Adrenalin 1:1oo ooo und Procain 2% / Adrenalin 1:5o ooo durch bilaterale Messungen an 145 Probanden. 1,1 ml der Testlösung werden über jeden der oberen Eckzähne in einer Sitzung deponiert. Im Unterschied zu BJÖRN und Mitarbeiter berichten sie über geringere Erfolgsquoten:

		Procain:	Xylocain:
Betäubung von mindestens	2 Zähnen:	44,8%	84,1%
	3 Zähnen:	12,4%	52,4%

Elektrische Unerregbarkeit des zentralen Zahnes (Eckzahn) konnte nach Injektion von Procain in 43,5% der Fälle (9. Minute) und von Xylocain in 79-82% der Fälle (9. bzw. 13. Minute) beobachtet werden.

SCHÜLE (1952) testet ebenfalls bilateral an oberen ersten Prämolaren unter Injektion von je 1,3 ml anästhesierender Lösung. Xylocain 1% / Adrenalin und Novocain 2% / Adrenalin (Standard) besaßen ungefähr dieselbe Wirksamkeit. Xylocain spezial (2%, Adrenalin 1:5o ooo) bewährte sich am besten. Der Zeitraum, in dem Extraktionen schmerzfrei durchgeführt werden können, ist nach 3 min erreicht und beträgt 47 min (völlige Anästhesie der Zahnpulpa erst nach 7 min). Bei Xylocain normal (2%, Adrenalin 1:8o ooo) verringert sich die für Zahnentfernungen zur Verfügung stehende Zeit um lo min.

3.) Wirkungsvergleich von Xylocain und Hostacain (HARNISCH (1953), MARTIN und SCHLADEN (1955), WALTER (1957), SONNABEND (1959)):

Vorversuche mittels Infiltration von o,5 ml in der Umschlagfalte des Unterkiefers (genau in der Mittellinie) bringen folgendes Ergebnis (HARNISCH (1953)):

	Latenz	Ausdehnung	Dauer
Hostacain 2% / 5 mg% Adr.:	o,5 - 1 min	2⏊⏊2	3o min
Xylocain 2% spezial:	2 min	2⏊⏊2	4o min
Novocain 2% / Adr.:	4 - 5 min	⏊⏊	3o min

Zur quantitativen Einstufung der geprüften Mittel (o,5 ml) entnehmen MARTIN und SCHLADEN (1955) vergleichbare Relationen aus den einzelnen Mittelwertskurven von vier Probanden (VP). Die Mittelwerte des Verhältnisses der maximalen Reizschwelle zum Ausgangswert (U_{max}: U_0) kennzeichnen den an-

ästhesierenden Effekt:

VP	Hostacain 2% + 5 mg% Art.	Xylocain 2% + 1,25 mg% Adr.	Novocain 2% + 5 mg% Adr.
I	11,1	3,2	1,4
II	13,3	4,5	4,o
III	8,3	5,2	1,7
IV	14,3	3,9	2,3
Mittel:	11,8	4,2	2,3

Nach MARTIN und SCHLADEN (1955) wird der Höhepunkt der Anästhesietiefe bei Hostacain nach 5 min, bei Xylocain und Novocain nach 6 bzw. 9 min erreicht.

WALTER (1957) bestätigt den schnellen Wirkungseintritt von Hostacain-Präparaten. Nach 3-5 min ist mit tiefer Anästhesie zu rechnen, deren Meßbereich sich über ca. 35 min erstreckt.

Auch SONNABEND (1959) registriert in der Mehrzahl der Fälle einen raschen Wirkungsanstieg und ein hohes Wirkungsoptimum mit Hostacain spezial, das nach dem Gesamtbild der Versuche (8 Versuchspersonen, 16 obere Eckzähne) auch Lidocain 2% / Adrenalin 1,25 mg% zu übertreffen scheint.

Ergänzend seien hier tierexperimentelle Ergebnisse von STÜBEN (1955, 1956, Methode nach KOLL und REFFERT) erwähnt, welche ebenfalls die tiefe, aber relativ kurz anhaltende Anästhesie des Hostacain bekräftigen. Eine adrenalinhaltige 2% Novocain-Standardlösung entfaltete nach 2o min ihre größte Wirkungstiefe mit einer Reizstärkenänderung von rd. 85%. Die Reizschwelle fiel nach insgesamt 9o min zum Basiswert ab. Dagegen erreichte Hostacain 2% / Adrenalin 4 mg% bereits nach 15 min das Betäubungsmaximum mit einer über 16o% Reizstärkenänderung (ca. 14o% bei 5 mg% Arterenol). Die Reizschwellenerhöhung war nach 6o min relativ schnell beendet. Ähnlich verliefen die Wirkungskurven des Xylocain 2% / 2 mg% bzw. 1,25 mg% Adrenalin, welche jedoch mit ihren gleichzeitigen Kumulationspunkten etwas hinter der

Anästhesietiefe von Hostacain zurückblieben. Die stärkste Reizschwellenerhöhung für Xylocain / 2mg% Adrenalin betrug fast 15o%, während bei geringerem Vasokonstriktorgehalt ca. 13o% erzielt wurden.

b) Leitungsanästhesie

b_1) N. ischiadicus des Frosches (THER (1953 a), THER und HARNISCH (1953)):

Aus diesen Untersuchungen ist ersichtlich, daß Hostacain das Procain um das Vierfache übertrifft (Nervblock innerhalb von 6 min), wenn die Wirkungsstärke anhand der Konzentration bemessen wird, wobei die Wirkung rascher eintritt als bei Anwendung einer gleich konzentrierten Lidocainlösung:

	K	Block in %	N
Hostacain:	o,25	75	17o
Lidocain:	o,25	5o	348
Procain:	1,oo	5o	289

Das gute Eindringvermögen von Hostacain beweisen ebenfalls LENDLE und MOHRMANN (1955) mit Hilfe der "Austauschreaktion" im Schwimmversuch an Fischen. Beim Austausch äquieffektiver Lösungen (Übertragung der gelähmten Fische) kann eine vorübergehende Erholung in der Lösung langsamer diffundierender Stoffe oder eine vorübergehende Narkosevertiefung in der Lösung schneller diffundierender Stoffe erfolgen. Damit läßt sich eine Reihenfolge der abnehmenden Austauschgeschwindigkeit ermitteln:

Hostacain > Pantocain > Novocain > Cocain = Percain

ÅSTRÖM und PERSSON (1961) prüfen ebenso am isolierten N. ischiadicus des Frosches bzw. der Kröte. Ihre elektrophysiologische Methode ähnelt jener von BENNETT, WAGNER und McINTYRE (1942). Propitocain war Lidocain deutlich unterlegen (Einwirkungszeit: 5 min):

	Äquieffektive K in mM	Erholungszeit min
Propitocain:	8 - 1o	15 - 2o
Lidocain:	5	15 - 2o

Unter in vivo-Bedingungen gleicht sich Propitocain allerdings der Wirksamkeit von Lidocain an. Die Verfasser begründen diese Verbesserung mit dem geringeren vasodilatatorischen Effekt von Propitocain.

b_2) N. ischiadicus der Katze (BROWN und LUDUENA (1953)):

Die folgende Darstellung äquiaktiver Konzentrationen zeigt klar die stärkere leitungsanästhetische Wirksamkeit von Lidocain gegenüber Procain:

	K	Block in % (in 1o min)	Erholungszeit min
Procain:	6,8	73 ± 9,3	28
	3,4	45 ± 1o,3	24
	1,7	38 ± 8,8	16
	o,85	16 ± 4,o	1o
Lidocain:	1,74	68 ± 8,3	33
	o,87	58 ± 1o,9	26
	o,435	23 ± 5,2	23
	o,217	17 ± 6,4	1o

In äquiaktiven Konzentrationen blieb die Penetrationsgeschwindigkeit gleich. Die Wiederherstellung der nervösen Funktion erfolgte am schnellsten nach Anwendung von Procain.

b_3) N. ischiadicus der Ratte (ÅSTRÖM und PERSSON (1961), analog der Technik nach SHACKELL (1935), Beobachtung der motorischen Paralyse):

Propitocain und Lidocain zeigten in o,5%, 1% und 2% Lösungen die gleiche Erfolgsquote und kurze Latenzzeit (3 bis 4 min). Nervblockaden mit Propitocain hielten etwas länger an.

b_4) Schwanznerven der Maus und Ratte:

Thermische Methodik: THER (1953a), HERR et al. (1953), ULFENDAHL (1957), HERR (1958), HENN (196o).
Mechanische Methodik: BIANCHI (1956), HENN (196o).

Wird die Wirkungsstärke von Procain gleich 1 gesetzt, so lassen sich für Lidocain und Hostacain aufgrund genannter Berichte folgende Werte der relativen anästhesierenden Aktivität (RA)

ermitteln (T = Testzeit in min):

	Lidocain			Hostacain	
	T	RA	N	T	RA
THER (1953a):	1o	2,5 - 3,5		1o	2,5 - 3,5
HERR et al. (1953):	15	2,8	3o		
BIANCHI (1956):	15	1,6 - 1,7	16o		
HERR (1958):	5	2	4o		
HENN (196o):	3o	1,8 - 1,9	3o		

b_5) Blockade der Fingernerven des Menschen (ERIKSSON und GORDH (1959), ERIKSSON (1961)):

Deutlicher als beim intrakutanen Quaddeltest offenbart sich hier die signifikant länger anhaltende Wirkung von Propitocain (47 Versuchspersonen, 1 ml):

	K	AL	$\bar{m}$
Xylocain:	2,o	< 5 min	114,6
Propitocain:	2,o	< 5 min	146,o

ERIKSSON und GORDH analysieren außerdem den Einfluß des Alters und der Lösungskonzentrationen (o,5%, 1%, 2%) auf den Anästhesieverlauf mit Propitocain (72 Probanden):

1.) Infolge der verringerten Blutzirkulation und deshalb langsameren Elimination des Anästhetikums hält die Betäubung bei älteren Personen länger an.

2.) Konzentrationssteigerungen bewirken erst in den höheren Altersgruppen (4o bzw. 6o Jahre) eine längere Betäubungsdauer.

3.) Es besteht eine sichere reziproke Beziehung zwischen Latenzzeit und Konzentration.

B) Klinische Befunde aus der Stomatologie

Ein Vergleich von klinischen Befunden stößt infolge der divergierenden Methodik und verschwommener Begriffsbestimmungen oftmals auf große Schwierigkeiten. Die riesige Zahl klinischer Beobachtungen wird im folgenden in "objektive"

und "subjektive" Mitteilungen gegliedert. Bei "subjektiven" Erfahrungsberichten fehlen häufig klare und einheitliche Richtlinien für die technische Ausführung bzw. die Registrierung der Lokalanästhesie und die Interpretation der vermuteten Vorzüge des geprüften Betäubungsmittels. Die als"objektiv" bezeichneten Untersuchungen erfüllen annähernd die auf S. 7 erläuterten, grundsätzlichen Voraussetzungen für die Testung von Lokalanästhetika (Doppelblindversuch, Standardanästhetikum etc.).

a) Objektive Berichte

a_1) Lidocain - Procain:

LAZANSKY und ROBINSON (1949), BLACK (1953), SHERMAN , FIASCONARO und CHILTON (1954), MUMFORD und GEDDES (1955, 1961), COWAN (1956), KRAMER (1958), EPSTEIN und CHILTON (1959), LOCK, VERNINO und SADOVE (1961), ADLER und KELENTEY (1965).

Die genannten anästhesierenden Lösungen sind in der Regel zweiprozentig und enthalten Adrenalin.

1.) Latenzzeit:

In diesem Zusammenhang ist unter Latenzzeit der Zeitraum zwischen Injektionsbeginn und dem Anfang der operativen Phase gemeint, d.h. dem Moment, da die Schmerzempfindlichkeit bei Kavitätenpräparationen oder Luxationsbewegungen von Zähnen schwindet.

Latenzzeit (Infiltration) nach COWAN (1956, mittl. Dosis: o,86 m

	N	Durchschnitt (T)	Obere Grenze v.T.
Xylocain 1:8o ooo:	87	1'21"	3'25"
Procain: 1:4o ooo:	68	3'17"	7'1o"

Xylocain wirkt somit durchschnittlich 2 min früher als Procain. Seine Variationsbreite ist beträchtlich geringer.

KRAMER (1958) hält es für günstiger, den Anästhesieeintritt durch den Prozentsatz an Injektionen auszudrücken, welche in weniger oder mehr als 5 min befriedigende Betäubung erzielen. Die entsprechenden Zahlen lauten:

	N	< 5 min
Procain 1:6o ooo:	2o1	59,2%
Xylocain 1:5o ooo:	526	6o,o%
1:1oo ooo:	197	49,2%

Latenzzeit (Mandibularisblock) nach COWAN (1956, 2,o ml)

	N	Durchschnitt (T)	obere Grenze v.T.
Xylocain 1:8o ooo:	5o	4'3o"	8'3o"
Procain: 1:4o ooo:	5o	7'18"	14'27"

Die Symptome der Weichteilbetäubung erscheinen viel früher:

	Zunge	Lippe
Xylocain:	1'36"	2'14"
Procain:	2'36"	2'58"

COWAN ist es nicht gelungen, irgendeine Beziehung zwischen diesen Intervallen und der Latenzzeit (Definition siehe S. 5o) abzuleiten!

	N	< 5 min (nach KRAMER (1958))
Procain 1: 6o ooo:	216	48,6%
Xylocain 1: 5o ooo:	2o4	57,3%
1:1oo ooo:	181	36,o%

SHERMAN et al. (1954) vermuten, daß die Latenzzeit mehr von den anatomischen Voraussetzungen als von den jeweiligen anästhesierenden Präparaten abhängt.

2.) Anästhesietiefe:

Prozentuale Häufigkeit vollständiger Anästhesien (KRAMER (1958))

	Oberkiefer (Infiltration)	Unterkiefer (Leitungsanästhesie)
Procain 1: 6o ooo:	73,8%	72,o%
Xylocain 1: 5o ooo:	86,o%	82,5%
1:1oo ooo:	8o,2%	76,o%

Die Tabelle offenbart eine Überlegenheit von Xylocain 2% / Adrenalin 1:5o ooo in beiden Anästhesieformen. Als Gegenstimme sei z.B. BLACK (1953) zitiert (siehe auch EPSTEIN und CHILTON (1959) welcher bei der Blockade des N. alv. inf. (2 ml) keinen signifikanten Vorteil für Xylocain ermitteln konnte:

	N	Tiefe Anästhesie
Xylocain 1:1oo ooo:	154	98 %
Procain 1: 4o ooo:	146	94,5%

Die niedere Erfolgsquote bei KRAMER (Nervblock) erscheint durch die Injektionstechnik der 6o beteiligten Studierenden der Zahnheilkunde beeinflußt. Der hohe Wirkungsgrad von Procain (nach BLACK) läßt darauf schließen, daß bei der Leitungsanästhesie auch mit weniger wirksamen Lösungen unter optimaler Technik ausgezeichnete Ergebnisse möglich sind. Deshalb sollten neue Lokalanästhetika zunächst bei der infiltrativen Betäubung ihre Potenz und ihr Diffusionsvermögen beweisen.

COWAN (1956) kommt pauschal auf eine Versagerrate von etwa 3o% für Procain 2% / Adrenalin 1:4o ooo, während Xylocain 2 % / Adrenalin 1:8o ooo in jedem Falle sicher anästhesierte. Der beträchtliche Mißerfolg von Procain mag mit der strengen Beurteilung sowie den niedrigen Lösungsmengen zusammenhängen (z.T. o,25-o,75 ml).

Das Gesamtergebnis von SHERMAN et al. (1954) demonstriert ebenfalls eine intensivere örtliche Betäubung mit Lidocainpräparaten:

	Vollständige Anästhesie
Xylocain 1:1oo ooo:	88%
Xylocain 1: 5o ooo:	84%
Procain 1: 5o ooo:	61%

3.) Anästhesieausdehnung und -dauer:
Diese Partialfaktoren finden bei klinischen Untersuchungen wenig Beachtung, da sie nur schwer einer quantitativen Bewertung zugänglich sind. Für die Erfassung der Anästhesieausdehnung und -dauer leistet die elektrische Reizschwellenmessung

am Zahn besonders gute Dienste (siehe BJÖRN et al.). Die Messung der Betäubungsdauer erschöpft sich bei klinischen Berichten meist in einer Aussage über die Dauer der Anästhesiesymptome wie Taubheitsgefühl, Parästhesien etc., ohne genaue Anhaltspunkte für die wesentlich kürzere operativ nutzbare Zeitspanne.

COWAN (1956) gliedert die Ausdehnung der anästhesierten Gingiva nach Prämolarenbreiten (7 mm = 1 Einheit, 1 Molar = 2 Einheiten); Xylocain ist insbesondere bei der Infiltrationsanästhesie überlegen:

	Procain	Xylocain
Infiltration:	4	5,5
Mentalisblock:	4,31	5,46
Mandibularisblock:	9,28	9,94

Dauer der Anästhesiesymptome

	Infiltrations-	Leitungsanästhesie	
Procain 1: 4o ooo:	2 Std.	3 Std.	COWAN (1956)
Xylocain 1: 8o ooo:	2,5 Std.	3,5 Std.	
Procain 1: 4o ooo:		144,4 min	BLACK (1953)
Xylocain 1:1oo ooo:		198,8 min	
Procain 1: 5o ooo:	2,36 Std.	2,78 Std.	EPSTEIN und CHILTON (1959)
Procain 4% 1:5o ooo:	2,37 Std.	2,55 Std.	
Xylocain 1: 5o ooo:	3,22 Std.	3,73 Std.	

Überraschenderweise fanden EPSTEIN und CHILTON (1959) keine statistisch signifikanten Unterschiede im Wirkungsspektrum der oben erwähnten Lösungen.

a_2) Hostacain - Lidocain:

MUTH (1963) vergleicht im Doppelblindversuch die klinisch gebräuchlichen Präparate Hostacain forte (3%, 4 mg% Arterenol) und Xylocain (2%, 1,25 mg% Adrenalin), welche sich in ihrer anästhesierenden Wirksamkeit äquivalent erwiesen:

Anästhesiegrad (Anzahl)

	Infiltration				Mandibularisblock			
	N	A	B	C	N	A	B	C
Hostacain:	48	35	1o	3	28	2o	7	1
Xylocain:	53	42	6	5	26	23	2	1

A = vollständig, B = zufriedenstellend, C = unzureichend

a_3) Propitocain - Lidocain:

1.) Leitungsanästhesie:

MUTH (1961) erzielt mit Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo eine hervorragende, schmerzfreie Blockade des N. alv. inf. in mehr als 9o% der Fälle. Ähnlich hohe Erfolgsquoten (95%) berichten TULLAR und ROBERTS (1961) für adrenalinhaltige Propitocainlösungen. Hinsichtlich der Latenzzeit verhalten sich die verschiedenen von MUTH (1961) geprüften Mittel einheitlich. In der Mehrzahl der Fälle konnte der Eingriff innerhalb von 3 min nach Verabreichung der Injektion begonnen werden, sicher jedoch nach 5-6 min. Es ist bemerkenswert, daß Propitocain 2% trotz des höheren gefäßverengenden Zusatzes (Adrenalin 1:8o ooo an Wirksamkeit einbüßt (allerdings nicht statistisch signifikant). Die Abschwächung des Vasokonstriktorgehaltes der Xylocain-Standardlösung blieb dagegen ohne Einfluß auf ihre betäubende Aktivität.

DAUM (1963), welcher Propitocain vornehmlich bei Kavitätenpräparationen prüft, beobachtet ebenfalls einen etwas schlechteren Wirkungsgrad der 2% Lösung (Adrenalin 1:2oo ooo), wohingegen die 3% Lösung (Adrenalin 1:3oo ooo) nahezu die gleiche Frequenz wie Xylocain 2% / Adrenalin 1:8o ooo erreicht.

1963 veröffentlichten GOLDMAN und GRAY die Daten eines klinischen Großversuches über 2% und 3% Propitocain /Adrenalin 1:2oo ooo bzw. 1:3oo ooo und einem lidocainhaltigen Standard. Die statistische Analyse von rd. 12 ooo Protokollen, welche die Ergebnisse von 67 Behandlern erfassen, erbringt keine weitreichenden Wirkungsdifferenzen. Beim Mandibularisblock liegt der Anteil erfolgreicher Anästhesien um 95%.

2.) Infiltrationsanästhesie:

	Anästhesiegrad nach DAUM (1963)			
	N	A	B	C
Propitocain 3% 1:3oo ooo:	loo	81,o	15,o	4,o
Propitocain 2% 1:2oo ooo:	115	73,9	22,6	3,5
Xylocain 2% 1: 8o ooo:	121	9o,1	9,1	o,8

A = komplett, B = zureichend, C = unzureichend

Hier erscheint der Wirkungsverlust von Propitocain 2% noch deutlicher (o,ol>p> o,ool). Der größte und statistisch gesicherte Unterschied zu Xylocain betrifft die Dauer der Weichteilanästhesie, welche knapp eine Stunde kürzer ist (ca. 12o min: 17o min). GOLDMAN und GRAY (1963) bestätigen diese Tendenz, welche wahrscheinlich durch den geringeren Adrenalingehalt bedingt sei. Lidocain 2% / Adrenalin 1:8o ooo übertrifft Propitocain 2% signifikant im Anästhesieerfolg.

Abschließend einige Ergebnisse der ausführlichen Studie von COWAN (1962), welche allerdings nicht nach der Doppelblindtechnik durchgeführt wurde. Er testet in Terminalanästhesie sowie in geringerem Maße bei der Blockade des N. mentalis folgende Substanzen in abgestuften Lösungsmengen (o,25 - 1 ml): Propitocain 2% mit 1:2oo ooo, Propitocain 3% mit 1:3oo ooo und Xylocain 2% mit 1:2oo ooo Adrenalin. COWAN schließt anhand seiner Beobachtungen auf eine schwächere Wirksamkeit von Propitocain gegenüber Lidocain. Zur Erläuterung einige Überlegungen und Befunde von COWAN , welche seine Theorie stützen:

Obere Prämolaren und laterale Schneidezähne sind am leichtesten zu betäuben. Die Tatsache, daß letztere nicht immer erfolgreich mit genannten Propitocainlösungen anästhesiert wurden, läßt ein geringeres Penetrationsvermögen bzw. eine niedrigere Affinität zum Nervengewebe vermuten. Analog findet COWAN bei der Plexusanästhesie oberer Molaren, daß unterhalb einer Lösungsmenge von o,75 ml mit Propitocain keine befriedigende Betäubung möglich ist, während sich mit o,5 ml der Xylocainlösung ein begrenzter Erfolg einstellt.

COWAN vertritt weiterhin die Ansicht, daß bei einer Lidocain-Adrenalin-Kombination nicht der gefäßverengende Zusatz, sondern eher die anästhesierende Substanz den wesentlichen Faktor für die Wirkungsdauer (Weichteilbetäubung) bildet, welche deshalb vornehmlich durch Senkung der Dosis (o,25 - o,5 ml) kontrollierbar ist. Im Unterschied dazu kann die Wirkungsdauer einer Propitocain-Adrenalin-Kombination in erster Linie durch Verminderung des Adrenalingehaltes verkürzt werden. Günstig beurteilt COWAN eine 3,5% Lösung /Adrenalin 1:3oo ooo, welche aufgrund der niedrigen Toxizität des Propitocain anwendbar ist. Propitocain sei in geeigneten Kieferregionen für solche Fälle indiziert, welche eine Reduktion der Anästhesiedauer und / oder der Adrenalinmenge erfordern.

b) Subjektive Berichte

b_1) Lidocain:

BICHLMAYR (1951, 1957, 196o), DUBIN und FONER (1952), FISCHER (1951a, 1951b), FRANK (1954), GERSTMANN (1954), GRUBER (195o), HARNISCH (1951), HOHLFELD (1957), HOLLER (1951), KLINGER (1956), LLOYD und BLYTHE (1949), LOZIER (1949), F. MEYER (1957), H. MEYER (1964), MÜLLER (1955), SCHAEFER (1951), THEXTON, WISHART und BAXENDINE (195o), TÖRTELI, PAPP und HATTYASY (1965).

FISCHER (1951a) schildert seine Erfahrungen folgendermaßen:

1.) Die anästhesierende Wirkung von Xylocain übertrifft diejenige von Novocain etwa um das Doppelte, wahrscheinlich ist der Unterschied noch größer.

2.) Die Latenzzeit wird auf ein Drittel der für Novocain üblichen Zeit abgekürzt. Plexusanästhesien erfordern 3-5, Leitungsbetäubungen im Oberkiefer 4-6, im Unterkiefer 5-8 min Wartezeit.

3.) Die Dauer der Anästhesie ist zweimal so lang wie bei Novocain.

Einen ausgezeichneten Überblick bieten die Zusammenfassungen von LAZARUS (195o) und WIEDLING (1952, 1959). Besonders hervorzuheben ist die Gesamtschau lokalanästhesierender Mittel von BJÖRN (1956a, 1956b) und GRUBER (1961).

b_2) Hostacain 2%:

BAUER (1956), BICHLMAYR (1957, 196o), BORN und ROTTKE (1956), GÄRTNER (1955a, 1955b, 1956), GUSTLOFF (1955), HARNISCH (1953), HAUSER (1955), HERGET (1956, 1957), HOLLER (1954), LENTRODT (1958), MAYER und WOLFANGEL (1957), NEUMANN (1953), NOCKE (1954), PERSSON (1955), ROST (1958), SONNABEND (1959), THIEMANN (1954), TRACKSDORF (1955a, 1955b), TSCHAMER (1956), WALTER (1957).

Hostacain wird von den meisten Autoren eine außerordentlich rasch einsetzende, aber relativ kurzdauernde örtliche Betäubung von sicherer und tiefer Wirkung zugesprochen.

1.) Die Anästhesietiefe beträgt etwa das Vierfache des Novocain.

2.) Der Eintritt der Betäubung erfolgt bei der Infiltrationsanästhesie nach 1 bis 2 min und bei der Leitungsanästhesie nach 3 bis 4 min.

3.) Die Anästhesiedauer ist mindestens so lang wie bei Novocain (THIEMANN (1954)).

Die klinischen Resultate von SONNABEND (1959) erbringen für Hostacain mit Arterenolzusatz durchschnittlich eine Wirkungsdauer von 2o bis 3o min, für Hostacain spezial 3o bis 5o min. Auffällig war die häufig längere Betäubung des Procain 2 % / Adrenalin als diejenige von Hostacain spezial.

BICHLMAYR (1957, 196o) kritisiert die Anästhesietiefe von Hostacain spezial und bevorzugt bei hochschmerzhaften Eingriffen wie Vitalexstirpationen oder Extraktionen im akut-entzündlichen Stadium etc. das Xylocain spezial. Weitere Einwände befassen sich mit der Gewebsverträglichkeit von Hostacain (HOLLER (1954), TRACKSDORF (1955a)). PERSSON (1955) bemängelt die allgemeinen wie auch lokalen Nebenwirkungen mit Hostacain 2% / Adrenalin 1:25 ooo.
Nach SONNABEND (1959) zeigt Hostacain einen etwas schnelleren Wirkungseintritt und Lidocain eine längere Wirkungsdauer. In der Anästhesietiefe gleichen sich beide Präparate.

b_3) Hostacain 3%:

GRASSER (1964), KLASEN (1963), MAYER (1962), ROST (1962), SONNABEND (1959), STRASSBURG (1959), STRAUSS (1964).

Das Wirkungsbild von Hostacain 3% sei anhand der Ergebnisse von MAYER (1962) dargestellt:

Hostacain forte (4 mg% Arterenol) entwickelt bereits ab der dritten, maximal aber ab der vierten Minute post injectionem (Leitungsbetäubung) eine ausgeprägte Anästhesie. Die größte Tiefenwirkung ist spätestens ab der fünften Minute gegeben und hält dann unvermindert 15 bis 2o min an.

Hostacain forte "S" (2 mg% Adrenalin) anästhesiert noch um ca. eine Minute schneller. Optimale Betäubung entfaltet sich ab der vierten Minute, welche länger anhält und tiefer ist als in der Kombination mit Arterenol. Nach übereinstimmenden Angaben der Patienten ließ die Anästhesie nach ca 1,5 - 2 Stunden nach. Dieses Präparat ist für längere, komplizierte und Übersicht verlangende Eingriffe indiziert.

b_4) Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo (Xylonest 3o):

HARNISCH (1964),MUTH (1966), SINGER (1965), WEICHOLD (1965).

Propitocain hat sich in diesen Untersuchungen vorwiegend bei Präparationen für Kronen und Füllungen, daneben bei einfachen Zahnextraktionen, Spaltung kleiner Abszesse und bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Zahnmarkes (Vitalexstirpation und -amputation) zu bewähren.

Die nicht näher erläuterte Latenzzeit liegt übereinstimmend innerhalb 2 min für Infiltrationen, während für die Blockanästhesie bis zu 4 min genannt werden. Die erwähnten Autoren betonen die im Vergleich zu Xylocain um rd. 1 Stunde kürzere Weichteilbetäubung.

Durchschnittliche Betäubungsdauer:

	Oberkiefer	Unterkiefer
WEICHOLD (1965):	55 - 6o min	65 - 9o min
SINGER (1965):	25 - 35 min	45 - 65 min
MUTH (1966):	2o min (Risikozeit: 1o min)	

WEICHOLD (1965) begründet die in seinem Kollektiv durchwegs um 2o bis 3o min längere Anästhesiedauer durch die Injektion größerer Lösungsmengen (1,5 - 1,8 ml).

Prozentuale Häufigkeit vollständiger Anästhesien nach SINGER (1965) und MUTH (1966)

	N	Prozentsatz	
Chirurgie:	226/197	81,9 (T)/96,4(L)	SINGER
	12o	93,3	MUTH
Prothetik:	276/232	73,5(T) /81,5(L)	SINGER
	154	74,7	MUTH
Konservierend:	228/141	85,6 (T)/79,5(L)	SINGER
	126	88,1	MUTH

T bedeutet Terminalanästhesie, L = Leitungsanästhesie.

Aus den Unterlagen von WEICHOLD (1965) kann aus 288 Fällen für den Oberkiefer eine Versagerquote von ca. 17%, für den Unterkiefer von über 11% errechnet werden. Nach WEICHOLD ist die Zahl der Mißerfolge sicher häufiger als bei der 2% Xylocainlösung, was besonders für den stärker durchbluteten Oberkiefer gilt. Entzündlich verändertes Gewebe erfordert im Oberkiefer häufiger zusätzliche Einspritzungen als in der Mandibularregion. Nachinjektionen mit Propitocain haben keinen additiven Effekt hinsichtlich der Wirkungsdauer, Xylocain-Nachinjektionen verdoppeln beinahe die Anästhesiedauer.

MUTH (1966) bestreitet im Gegensatz zu SINGER (1965) und WEICHOLD (1965), daß hinsichtlich der Wirksamkeit bedeutsame Unterschiede zwischen Terminal- und Leitungsanästhesie bestehen.

WEICHOLD (1965) präzisiert seine Meinung über Xylonest 3o wie folgt:

1.) Bei allen kreislauflabilen Kindern und alten Patienten sollte in der prothetischen und konservierenden Zahnheilkunde dem Xylonest 3o aufgrund seiner außerordentlichen Verträglichkeit ein Vorrang eingeräumt werden.

2.) Gleiches gilt für die zahnärztliche Chirurgie, sofern es sich um kleinere Eingriffe wie Extraktionen gelockerter Zähne oder kleine Abszeßeröffnungen handelt.

3.) Eine Wiederholungsinjektion kann bei prothetischen und konservierenden Maßnahmen erfolgreich sein, bei allen chirurgischen Eingriffen sollte die Zweitinjektion mit Xylocain erfolgen. Liegen bei pulpachirurgischen Maßnahmen apikale Entzündungsprozesse vor (Perkussionsempfindlichkeit), so ist in jedem Falle Xylocain vorzuziehen.

4.) Eine längere Wartezeit als lo bis 15 min ist bei Xylonest infolge der Gefahr einer Wirkungsminderung zu vermeiden.

III. PROBLEMSTELLUNG

Im Zuge der Weiterentwicklung zahnärztlicher Arbeitsmethoden sind in jüngster Zeit einige lokalanästhesierende Mittel unter der Bezeichnung "Kurzzeitanästhetikum" im Handel erschienen. Diese Differenzierung ist durch das Bestreben gekennzeichnet, nicht routinemäßig ein massiv wirkendes Verfahren, welches oftmals das Ziel der eigentlichen Schmerzbekämpfung weit überschreitet, sondern eine dem gegebenen Fall angepaßte, dosierte Methode anzuwenden.

Der Wirkungscharakter eines kurzzeitig betäubenden Präparates für die Plexusanästhesie sollte folgende Eigenschaften erfüllen:

1.) Sichere und tiefe Betäubung in sämtlichen Fällen, d.h. hundertprozentige Analgesiefrequenz. Die kürzere Wirkung darf nicht auf Kosten der Zuverlässigkeit erzielt werden.

2.) Schneller Wirkungseintritt in etwa 2 min. Minimale Wartezeiten gewährleisten einen flüssigen Behandlungsablauf und mildern die psychische Belastung des Patienten, indem die Phase der Erregung und Spannung vor dem Eingriff verkürzt wird.

3.) Weite Ausbreitungsfähigkeit, damit Fehler der Injektionstechnik sowie anatomische Besonderheiten kompensiert werden und die Anzahl der Einstiche gering bleibt.

4.) Die Analgesie der Zahnpulpa sollte risikofrei ca. 2o min anhalten. Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Zahn- und Weichteilbetäubung von etwa 1:2 ist erwünscht. Die Relation 1:1 ist infolge der Konzentrationsminderung durch die Knochenbarriere kaum zu verwirklichen.

Bisher liegen keine umfassenden experimentellen Vergleichsuntersuchungen über diesen Fragenkomplex vor. Es ist daher das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Eignung mehrerer moderner Lokalanästhetika für die Kurzzeitbetäubung anhand der geforderten Merkmale zu prüfen. Als spezielle Fragestellung sollte ermittelt werden, ob die häufig beschriebene kurze Wirkungsdauer von Propitocain eine Eigenschaft der anästhesierenden Substanz darstellt oder ob sie nur durch den niedrigen gefäßverengenden Zusatz bedingt ist.

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1.) Methodik

a) Versuchspersonen:

Die Messungen wurden an klinisch gesunden Zähnen von 24 Studierenden der Zahnmedizin und Klinikpersonal mit einem Durchschnittsalter von 27 Jahren vorgenommen. Mit einer Ausnahme handelte es sich um männliche Probanden.

b) Versuchspräparate:

1.) Lidocain 2% / Adrenalin 1:3oo ooo:	Xylocain (Wz.), Fa. Pharma-Stern AG
2.) Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo:	Xylonest 3o (Wz.), Fa. Pharma-Stern AG
3.) Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo:	Hostacain (Wz.), Fa. Farbwerke Hoechst AG.
4.) Hostacain 3% / Arterenol 1: 25 ooo:	Hostacain forte (Wz. Fa. Farbwerke Hoechst AG.

Die 2% Lidocainlösung gilt als Standardanästhetikum (LOCK et a (1961), ERIKSSON (1961)). Von einer Konzentrationserhöhung wurde aus Toxizitätsgründen abgesehen. Lidocain dürfte das verbreiteste örtliche Betäubungsmittel darstellen. Seine vorzüglichen Eigenschaften bilden deshalb die Bewertungsgrundlage fü Neuheiten.

Die nicht im Handel befindlichen Lösungen Lidocain 2% und Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo sind für die vorliegenden Untersuchungen folgendermaßen hergestellt worden: Unter sterilen Kautelen wurden mit Hilfe von Tuberkulinspritzen 1,67 ml der vasokonstriktorfreien 2%Xylocain- bzw. 3%Hostacainlösung mit o,33 ml der adrenalinhaltigen (1:5o ooo) Präparate Xylocain spezial bzw. Hostacain forte "S" vermischt.

Auf ein Plazebo zur Kontrolle der psychischen Komponente kann verzichtet werden, da im Gegensatz zu Untersuchungen mit Analgetika die Reizschwellenänderungen relativ groß sind. Es erschien jedoch erforderlich, die Methode des doppelten Blind-

versuches anzuwenden. Durch eine Zweitperson wurden die genannten Testlösungen (jeweils 2 ml) in identische Leerampullen umgefüllt, mit einem Buchstaben gekennzeichnet und in dieser neutralen Form dem Behandler ausgehändigt. Die Chiffrierung ist im Laufe der Arbeit zweimal gewechselt worden, um jede nur mögliche Beeinflussung durch den Untersucher auszuschließen. Die Injektion der Anästhetika (fabrikfrische Chargen) erfolgte spätestens 2o min nach ihrer Zubereitung bzw. Entnahme aus den handelsüblichen Ampullen.
Individuelle Schwankungen in der Reaktionsweise ließen sich dadurch ausgleichen, daß an jedem Probanden sämtliche Testlösungen geprüft wurden. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen bei ein und derselben Versuchsperson wurde eine Pause von mindestens einer Woche , durchschnittlich jedoch von knapp vier Wochen eingelegt. Um Fehler durch Trainingseffekte und Anpassungsvorgänge auszuschalten, sind die Einspritzungen nicht in willkürlicher Reihenfolge, sondern geordnet entsprechend den 24 möglichen Permutationen vorgenommen worden. Diese Sequenz gewährleistet, daß jedes Mittel mit gleicher Häufigkeit als erstes, zweites, drittes und viertes injiziert wird.

c) Versuchsanordnung:

c_1) Wahl der Reizmethode:

Die experimentelle Erfassung der lokalanästhesierenden Wirksamkeit wurde analog der bewährten und nach elektrophysiologischen Gesichtspunkten entwickelten Originalmethode von BJÖRN (1946) mittels unipolarer, kathodischer Reizung der menschlichen Zahnpulpa durchgeführt. Definierte Rechteckimpulse mit einer Flußzeit von 1o msec und einer Pausendauer von 5oo msec induzierten das Vorschmerzgefühl, welches die Versuchsperson selbst meldete. Die Amplitude der Stromstöße wurde von 0 bis maximal 150 μA gesteigert. Die durch ein Mikroamperemeter gemessene Stromstärke bildet den Index für die Erregbarkeit der Zahnpulpa. Die mit dieser Untersuchungsmethodik gewonnenen Ergebnisse zeigen die unter Einwirkung der Lokalanästhetika sich vollziehende Erhöhung der Reizschwelle für elektrische Gleichstromreize.

c_2) Reizgerät:

Als Impulsquelle diente ein modifiziertes Reizstromgerät NEUROTO 51o der Siemens-Reiniger-Werke AG. x)

1.) Das Reizstromgerät ist in der Lage, Rechteckimpulse von o,o5 msec bis 2ooo msec Dauer abzugeben. Die Anstiegssteilheit de Stromstöße beträgt ca. den 15o. Teil der Impulsbreite (bei 1 msec ca. 6 µsec). Die Pausendauer läßt sich von 1 msec bis 5ooo msec einstellen.

2.) Es besitzt einen hohen Innenwiderstand, d.h. constant-curren Schaltung. Soll die Stromstärke I konstant sein, dann muß de Innenwiderstand (Ri) sehr viel größer sein als der Außenwiderstand (Ra):

$$\frac{Ri + Ra}{E} = k$$

Diese Bedingung kann durch eine Schaltung mit starker Strom-gegenkopplung erfüllt werden. Durch den Umbau der Endstufe m einer Universal-Doppeltriode E 81 CC werden Innenwiderständ von etwa dem loo-looofachen Wert des Außenwiderstandes erreic Die Daten der Röhre E 81 CC sind: μ = 6o, Ri = 1o,9 kΩ. Bei einem Außenwiderstand von 1 MΩ spielt der Innenwiderstand v 1o,9 kΩ fast keine Rolle mehr, so daß mit der Leerlaufverstärkung (μ) gerechnet werden kann. Ferner wird angenommen, daß Ra ohmisch sei. Die Berechnung der Innenwiderstände für Ra = 1 MΩ und Ra = 5 MΩ ergibt folgende Werte:

Bei Ra = 1 MΩ ist Ri = 7o1 · Ra,
bei Ra = 5 MΩ ist Ri = 14 · Ra.

Damit bleibt die Stromstärke von Widerstandsänderungen des Außenstromkreises relativ unabhängig.

3.) Die Betriebsspannung des Gerätes beträgt 3oo Volt. Damit können erreicht werden (Ri vernachlässigt):

I_{max} = 3oo µA (Ra = 1 MΩ)
I_{max} = 6o µA (Ra = 5 MΩ)

x) Für die instrumentelle Beratung, die Berechnung der technischen Daten sowie den Umbau des Reizapparates danke ich Herrn Ing. H.-D. Debus der Siemens-Reiniger-Werke AG, Erlangen. Ebenso bin ich Herrn Ing. H. Liebl von der Geschäftsstelle Nürnberg der SRW für die Bereitstellung eines NEUROTON 51o zu Dank verpflichtet.

Bei Reglerstellung in Linksanschlag liegen am Gitter der Röhre E 81 CC mindestens minus 10 Volt, womit die Röhre fast restlos gesperrt ist und der Reststrom kleiner als 2 µA bleibt.

4.) Da das Meßgerät den Mittelwert aus Impulsdauer und Pausendauer anzeigt, ist es erforderlich, den Wert des Impulsspitzenstromes zu kennen. Zu diesem Zweck kann mittels eines Schalters der Eingang des Verstärkers an eine dem Impulsdach äquivalente Gleichspannung gelegt werden, so daß der nunmehr vom Instrument angezeigte Strom dem Impulsspitzenstrom entspricht. Damit besteht die Möglichkeit, den Spitzenstrom vorher einzustellen oder nach jeder erreichten Reizschwelle schnell zu messen. Hierbei wird der Ausgang zum Patienten automatisch kurzgeschlossen, so daß die Spitzenstrommessung völlig gefahrlos für den Patienten abläuft. Zu erwähnen bleibt, daß beide Patientenanschlüsse erdfrei sind.

c_3) Reizelektroden:

Stabile und dauerhafte Inlayelektroden, wie sie bei Tierversuchen häufig eingesetzt werden, kommen wegen der damit verbundenen Schädigung der Zähne nicht in Frage. Die differente Zahnelektrode (Kathode) mußte daher temporär festsitzend, aber abnehmbar und individuell gestaltet sein.

Kathode:

Nach einem durch Alginatabdruck hergestellten Gipsmodell des seitlichen Schneidezahnes, des Eckzahnes sowie des ersten Prämolaren im rechten Oberkiefer, wurde für die Aufnahme der Elektroden eine Ummantelung der Zähne 432/ mit klarem, selbsthärtendem Kunststoff (Paladur, Fa. Kulzer & Co. GmbH) angefertigt. Gestanzte Zinnplättchen von 4 mm Durchmesser markierten als Platzhalter die Lage der Elektroden in der Mitte der vestibulären Flächen dieser drei Zähne. Mit einem Rosenbohrer Nr. 16 wurden gleichbleibende, kreisrunde Fenster von 4 mm Durchmesser präpariert. Die durch Beschleifen individuell geformte Kunststoffschiene bedeckte die Zahnkronen auf der vestibulären Seite bis parallel zum Zahnfleischrand in etwa 1-2 mm Entfernung, überquerte die okklusalen Bezirke und endete ca. auf halber Höhe der oralen Kronenwände. Für einen exakten Sitz mit Klemmwirkung ist zu sorgen. Korrekturen sind durch Unterfütterung mit Selbstpolymerisat möglich.

Vor dem endgültigen Aufsetzen wurde der Kunststoffrahmen mit Alkohol abgerieben, sorgfältig getrocknet und auf der dem Zahnschmelz zugewandten Seite dünn mit einem Klebstoff (Ipacoll B 50 CS, Fa. Isar-Chemie GmbH) bestrichen.
Der spezifische elektrische Widerstand des Klebers beträgt in plastischer Konsistenz ca. $4 \cdot 10^{15}$ Ω cm [x].
Nach dem Eingliedern war die Randabdichtung zu vervollständigen. Der Raum zwischen Schienenende und Gingiva wurde ausgiebig mit Klebstoff angereichert. Als abschließende Deck- und Haftschicht überzog Vulnocoll 65 (Fa. Speiko) die peripheren Schienenteile, auf dem marginalen Zahnfleisch auslaufend. Die für das Kontaktmaterial gebohrten Aussparungen der Schiene wurden mit Graphit in pastöser Konsistenz gefüllt ("dag" DISPERSION 58o, colloidal graphite in alcohol, Fa. Acheson Colloiden N.V., Scheemda (Holland)), in welchen die blanken Enden der Zuführungskabel versenkt wurden. Geschmeidiges Wachs (Prepon, Fa. Farbenfabriken Bayer AG) verschloß die Kavitäten wasserdicht.

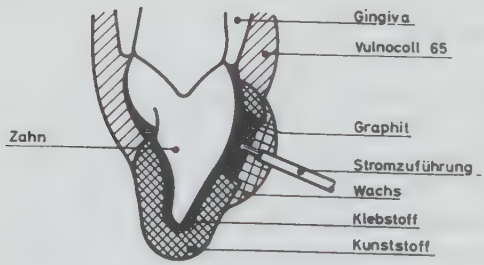

Abb. 1. Schematische Darstellung der differenten individuellen Zahnelektrode (Kathode).

[x] Für die Berechnung des spezifischen elektrischen Widerstandes habe ich Herrn Dr. G. Falk der Kabel- u. Metallwerke Neumeyer Nürnberg, zu danken.

Anode:
Die indifferente Elektrode bestand aus einer Silberplatte mit einer Auflagefläche von 2o qcm. Sie wurde durch zwei Gummibänder mit einer darunterliegenden, elektrolythaltigen Gazeschicht an der Innenseite des rechten Unterarmes befestigt. Die Zwischenlage war mit einer Lösung aus Aqua dest., Natriumbikarbonat und Glyzerin getränkt, welches ein vorzeitiges Austrocknen verhindern sollte.

c_4) Kontrolle der Elektroden:
Das technische Hauptproblem elektrischer Reizschwellenmessungen am Zahn ist der gleichbleibende einwandfreie Sitz der Reizelektroden während des langfristigen Untersuchungsganges in dem feuchten und warmen Milieu der Mundhöhle mit ihren engen anatomischen Verhältnissen. Für die Dauer eines Experimentes wurde ein Oszilloskop (Oscillarzet o5, Fa. Siemens & Halske AG) den Elektroden parallel geschaltet. Dies ermöglichte die Beobachtung des Verlaufes der rechteckigen Spannungsimpulse auf dem Bildschirm und sicherte gleichzeitig die Kontrolle des Übergangswiderstandes Elektrode-Zahn. Jede Beschädigung der Isolierung und das nachfolgende Eindringen von Flüssigkeit läßt einen Nebenstromkreis über die feuchten, niederohmigen Weichteile entstehen, was sich in einem übermäßigen Abfall der Amplitude der Spannungsimpulse widerspiegelt. Ohne diese unerläßliche Sicherheitsvorkehrung würde die unentdeckte Fehlableitung eine medikamentös bedingte Reizschwellenerhöhung vortäuschen.

d) Versuchsdurchführung:

Vor der Injektion:
Nach Trockenlegung des Oberkiefers mittels Watterollen wurden die zu prüfenden Zähne 432/ mit Alkohol abgewischt und im Luftstrom getrocknet. Anschließend konnten die individuellen Reizelektroden auf die beschriebene Weise eingesetzt werden. Die stromzuführenden Leitungen fixierte ein Leukoplaststreifen am vorderen horizontalen Unterkieferast. Watterollen übernahmen das ständige Trockenhalten der Versuchsregion und dienten als Mundkeil.
Vor der Anästhesie wurde zunächst die Basisreizschwelle sämtlicher drei Zähne dreimal in 5-minütigen Abständen ermittelt und daraus der Mittelwert errechnet. Die Reizschwellenmessungen ver-

liefen immer in gleicher Reihenfolge, nämlich über den Eckzahn nach mesial und zuletzt nach distal. Von der Nullstellung des Reizgerätes ausgehend wurde die Stromintensität allmählich gesteigert, bis die Versuchsperson eine deutliche, unangenehme, aber nicht schmerzhafte Empfindung signalisierte. Die durch Spitzenstrommessung gewonnene Stromstärke für dieses Minimalempfinden oder Vorschmerzgefühl stellte das Maß für die Reizschwelle dar.

Injektion:
Von der zu untersuchenden Lösung wurde jeweils 1 ml submukös am rechten oberen Eckzahn (zentraler Zahn) in die Umschlagfalte in Höhe der Wurzelspitze injiziert. Die Einspritzung wurde in 2o sec durchgeführt, überwacht durch eine Stoppuhr. Die Hohlnadel Nr. 17/42 mm (Gleitschliff-Kanüle, Fa. Hona-GmbH) stand dabei möglichst parallel zur Längsachse des betreffenden Eckzahnes. Zur Injektion wurde eine Rekordspritze (1 ml) verwendet. Der Proband erhielt Anweisung, die Art und die Intensität der die Lösungsabgabe begleitenden Empfindungen zu beurteilen.

Nach der Injektion:
In den ersten 1o min fand alle Minute eine Reizung statt. Später wurde alle zwei Minuten und bei langandauernder Reizschwellenerhöhung in 4-5minütigen Intervallen solange stimuliert, bis die Ausgangsreizschwelle mit einer Genauigkeit von etwa ± 1o% erreicht war. Bei einem Mißerfolg der Betäubung, d.h. fehlender elektrischer Unerregbarkeit, endeten die Messungen nach 3o min. Zusätzlich meldete die Versuchsperson den Beginn und das Abklingen der subjektiven Erscheinungen der Weichteilanästhesie. Erst danach wurde sie entlassen.
1o min nach dem Einstich wurde außerdem mit der Registrierung der Weichteilanästhesie im Bereich zwischen Oberlippe, Nasolabialfalte und Nasenflügel rechts begonnen. Das für diesen Zweck entwickelte Reizinstrument entsprach im Prinzip einem Federalgesimeter (Abb. 2).

Abb. 2. Schematische Darstellung des Reizinstrumentes.

Bei gleichbleibender Nadelspitze wurden alle 5 Minuten kräftige Hautreize von stets ca. 15 g Belastung innerhalb des Anästhesiefeldes ausgeübt. Die Versuchsperson hatte die Empfindungen folgendermaßen einzustufen:

1.) Kein Gefühl,
2.) unklare Druck- oder Berührungsempfindung,
3.) stumpfer Nadelstich,
4.) spitzer Nadelstich wie auf der unbetäubten Seite.

2.) Untersuchungen zur Methodik

Leer- oder Vorversuche waren aus folgenden Gründen erforderlich:

a) Akklimatisation der Versuchsperson:

Um eine willige und sorgfältige Mitarbeit des Probanden zu erreichen, muß er über die Art des Experimentes aufgeklärt und mit der Versuchsdurchführung vertraut gemacht werden. Viele Personen befürchten Schmerzzustände und eine Schädigung der Zahnpulpa bei häufiger elektrischer Reizung. STRAND, HENNINGER und DILLE (1958) konnten diese emotionale Reaktion, welche besonders in der ersten Sitzung stark in Erscheinung trat, durch Messung der Puls- und Atmungsgeschwindigkeit, der Gesichtstemperatur sowie der galvanischen Hautreaktion verdeutlichen. Die Anzeichen der Beklemmung und des Unbehagens verschwanden jedoch nach einer kurzen Übungsperiode, sofern die Versuchsperson nicht durch unerwartete schmerzhafte Reize überrascht wurde.
Die Fähigkeit der Probanden, sich auf eine bestimmte Reizschwelle festzulegen, ist unterschiedlich ausgeprägt. Es war daher wesentlich, die richtige Auswahl des Endpunktes für die Reizschwellenbestimmung zu üben und ungeeignete Personen auszuschließen.

b) Prüfung der Brauchbarkeit der Methode:

Im Leerversuch sollte geklärt werden, ob die individuelle Reizschwelle bei langfristiger elektrischer Erregung der Zahnpulpa stabil bleibt oder ob sie erheblichen Schwankungen unterworfen ist. Die Konstanz der Reizschwelle ist durch psychische Vorgänge ("Reaktionskomponente", BEECHER (1957)), z.B. die zunehmende Ungeduld, Ermüdung oder Teilnahmslosigkeit der Probanden an der sich über 1-2 Stunden hinziehenden elektrischen Reizung, gefährdet. Hinzu tritt das technisch schwierige Problem der Elektrodenisolierung, d.h. der sicheren Zufuhr abgemessener Energiemengen bis zur Zahnpulpa.

c) Einarbeitung des Untersuchers.

Wie vorher beschrieben, wurde für einen oberen mittleren Schneidezahn eine kleine, gefensterte Kunststoffschiene hergestellt. Die Befestigung der Schiene erfolgte wiederum mit Ipacoll B 5o CS. Eine ganze Kunststoffkrone überzustreifen erschien nicht ratsam, da die Einschubrichtung und der enge Kontakt zum Zahn das Verwischen des isolierenden Klebers fördern. Günstig sind Versuchspersonen mit großen Zähnen und ohne entzündliche marginale Paro-

dontopathien. Gequollene Interdentalpapillen sowie Exsudation (Zahnfleischtaschen) erschweren die Abdichtung der Schienenränder. Die isolierende Deckschicht bestand anfangs nur aus Wachs. Das geschmeidigere Kreponwachs wurde dabei dem Klebewachs vorgezogen, da es Spalträume besser ausfließt. Infolge der langen Versuchsdauer erweichten jedoch die Wachsfilme in dem warmen und feuchten Milieu der Mundhöhle, so daß der exakte Randschluß der Schienen besonders bei unruhigen Probanden bald verlorenging. Stabile Ergebnisse konnten erst nach Entwicklung eines randständigen, zirkulären Verbandes aus Klebstoff und Vulnocoll (sog. chirurgischer Zement auf Zinkoxyd-Eugenol-Basis) erzielt werden.

Die Idee der Graphitelektrode wurde von FARRELL (1958) übernommen, welcher u.a. verschiedene Kontaktmassen wie Zahnpasta, antiseptische Lösungen etc. zunächst an extrahierten Zähnen erprobte. Die Elektrolyte minderten zwar den Übergangswiderstand erheblich, lieferten aber keine konstant wiederholbaren Resultate. Durch Graphit konnte bei Sensibilitätsprüfungen größere Übereinstimmung erreicht werden. Bei einer Graphitfläche von 15 qmm betrug der Zahnwiderstand 1,6-1,7 MΩ .

In vorliegender Untersuchung wurde eine alkoholische Graphitsuspension von pastenartiger Beschaffenheit benutzt, welche sich leicht der Kurvatur des Zahnes anschmiegen läßt, schnell trocknet und eine saubere Abgrenzung der Elektrodenfläche erlaubt. Diese Begrenzung kann nach dem Abnehmen der Schiene optisch eindrucksvoll nachgewiesen werden. Je dünnflüssiger und farbloser das Kontaktmaterial ist, um so eher besteht die Gefahr, daß es verwischt oder durch Sprünge bzw. Spalten abgeleitet wird.

Im Vorversuch wurde die Reizschwelle über eine Zeitspanne von loo min in 5-minütigen Abständen ermittelt. Nach HARRIS und BRANDEL (195o) sowie SHERMAN, FIASCONARO und GRUNDFEST (1963) gewährleistet dieses Reizintervall besonders zuverlässige und einheitliche Ergebnisse. Bei kurzen Abständen (o,5 min, 2 min), wie sie für die genaue zeitliche Erfassung der örtlichen Betäubung allerdings unentbehrlich sind, werden die Versuchspersonen leichter unsicher und verwirrt in der Auswahl des Endpunktes (SHERMAN et al. (1963)). Als Reizerfolg galt das Vorschmerzgefühl (SHIMIZU (1963),SPRENG und ICHIOKA (1964)), auch Sensi-

bilitätspunkt (SCHRÖDER (19o7)) oder Minimalempfinden (BIRKENHAUER (195o)) genannt.
Fast 6o% der Versuchspersonen bezeichneten ihre Empfindungen als stechend, 25% sprachen von einem "Ziehen", wobei häufig folgender Vergleich gebracht wurde: "Wie wenn etwas Kaltes (Luft, Wasser) den Zahn berühren würde". Die übrigen Patienten schilderten pulsierende Wärme, pulsierendes Kribbeln oder klopfende Phänomene. Die Mehrzahl der Autoren (BURRILL , GOETZL und IVY (1944), BJÖRN (1946), BIRKENHAUER (195o), TSCHAMER und MÜHLEMANN (1956) usw.) steht auf dem Standpunkt, daß diese erste spezifische Wahrnehmung mit größerer Sicherheit und Regelmäßigkeit angegeben werden kann als der Beginn des eigentlichen Schmerzes. Multiple schmerzhafte Reizungen würden die Vitalität des Zahnmarkes gefährden und die Mitarbeit der Probanden beeinträchtigen. So beobachteten ROBERTSON, GOODELL und WOLFF (1947) die unangenehmen Auswirkungen experimentellen Zahnschmerzes, der für lo min mittels überschwelliger elektrischer Reize im Seitenzahngebiet ausgelöst wurde. Die Schmerzperiode selbst war von einer gesteigerten Speichel-Tränen-Schweißsekretion sowie einer Rötung der entsprechenden Gesichtsseite begleitet. Nach Abklingen des Zahnschmerzes entwickelte sich ein Druckgefühl in und um den Zahn. Bei Erregung oberer Zähne folgten homolateral kurzzeitige Hyp- und Parästhesien im Bereich des Jochbeins, der Temporalregion, der Stirn und der Kopfhaut, welche durch ähnlich lokalisierte Schmerzzustände von 1-8 Stunden Dauer abgelöst wurden. Das Kopfweh erreichte innerhalb 2o-3o min nach dem Ende der Reizung seinen Höhepunkt, wobei sich parallel dazu die Schmerzschwelle des stimulierten Zahnes (erster Molar) um 35% gesenkt hatte (Hyperalgesie). Bei Reizung unterer Zähne erstreckten sich die Beschwerden über den Ober- und Unterkiefer, das Jochbein, die Schläfe und das Ohr. Diese Untersuchung bestätigt, wie wichtig es ist, insbesondere bei häufiger Reizung lediglich das Vorschmerzgefühl auszulösen, um Irritationen des Zahnmarkes zu vermeiden und damit subjektiven Beschwerden bzw. Fehlmessungen durch Verschiebung der Basisreizschwelle auszuweichen.

Ergebnis:

	Variabilitätskoeffizient	
Vp	Stromstärke	Spannung
1	4,o	13,4
2	3,o	4,1
3	2,6	1,9
4	3,3	5,7
5	3,8	3,3
6	4,1	3,3
7	4,3	3,6
8	5,o	15,3
9	5,1	6,4
1o	4,4	6,5
11	3,4	2,7
12	1,7	3,3
13	4,1	1o,5
14	8,7	7,6
15	3,1	4,o
16	1o,2	6,5
17	7,7	7,8
18	1,7	6,1
19	9,7	7,4
2o	6,2	4,5
21	3,7	8,6
22	3,4	12,8
23	9,8	34,1
24	4,6	6,1

Tab. 1. Schwankung der Reizschwelle von 24 Versuchspersonen (Vp) bei elektrischer Reizung über 1oo min (ohne Medikation). Variabilitätskoeffizient = das Hundertfache der Standardabweichung, dividiert durch den zugehörigen Mittelwert.

Die durchschnittliche Reizschwelle der mittleren oberen Schneidezähne lag in Übereinstimmung mit TSCHAMER und MÜHLEMANN (1956) bei knapp 19 µA. Die Abweichung der Reizschwellen verschiedener Probanden betrug ca. 37,5%.
Die Berechnung der durchschnittlichen Schwankung der individuellen Reizschwelle aus Tab. 1 ergibt für die Stromstärkemessung 4,9%, für die Voltmessung 7,7%. Dieser Befund scheint die Ansicht von ZISKIN und WALD (1938), ZISKIN und ZEGARELLI (1945) sowie BJÖRN (1946) zu bestätigen, daß die Stromstärkemessung eine größere Zuverlässigkeit besitzt. Eine endgültige Aussage setzt jedoch ein umfangreicheres Untersuchungsmaterial voraus. BJÖRN (1946) errechnete bei Doppelbestimmungen an 231 Zähnen von 28 Personen eine Standardabweichung von 1,62 Skalenteilen oder etwa 5%. BIRKENHAUER (1950) fand bei seinen Messungen für kurze Flußzeiten Fehlerbreiten von maximal ± 5%, während bei längeren Flußzeiten teilweise etwas größere Streuwerte auftraten.
Die Ergebnisse sind mit der Erfahrung von HARRIS (1956) vereinbar, daß die individuelle Schwelle ohne Medikation oder Plazebo für wenigstens drei Stunden stabil ist.

3.) Auswertung der Befunde

a) Betäubung der Zahnpulpa:

Die Komponenten des Begriffes "anästhesierende Wirksamkeit" wurden nach den Richtlinien von BJÖRN (1947), BERLING und BJÖRN (1961) und SCHÜLE (1952) bestimmt. Da Zähne grundsätzlich nur eine einzige Empfindungsmodalität, nämlich Schmerz, vermitteln, stellt die Betäubung der Zahnpulpa eine Analgesie dar.

a_1) Analgesiefrequenz:

Die Analgesiefrequenz ist definiert als die prozentuale Häufigkeit, in der bei Anwendung der beschriebenen Technik die vollkommene Betäubung des Zahnes, über welchem die Injektion erfolgte (rechter oberer Eckzahn = zentraler Zahn), erreicht wird. Sie ist ein Maß für die Wirkungstiefe des beurteilten Präparates.

a_2) Analgesieausbreitung:

Die Ausbreitungsfähigkeit ist an den Probanden berechnet worden, welche eine Analgesie der zentralen Zähne erreichten, und nennt die Prozentzahl Individuen, bei denen gleichzeitig eine Betäubung der beiden angrenzenden Zähne (seitlicher Schneidezahn bzw. erster Prämolar) eingetreten war.

a_3) Analgesiedauer:

Die Analgesiedauer umfaßt den Zeitraum, gemessen in Minuten, vom Augenblick der Analgesie bis zur Wiederkehr der Empfindlichkeit der Zähne auf maximale Stromstärken (150 µA). Um einen reinen Ausdruck für die Betäubungsdauer zu erhalten, unbeeinflußt von der Analgesiefrequenz bzw. -ausdehnung, können nur völlig betäubte, zentrale Zähne in die Berechnung einbezogen werden. Dies gilt auch für die

a_4) Analgesielatenz:

Die Latenzzeit, gemessen in Minuten, ist das Intervall zwischen Injektionsbeginn und Eintritt der Reizunempfindlichkeit. Bei BJÖRN et al. gilt das Ende der Einspritzung, welche in der Regel 60 sec dauert, als Anfangspunkt der Latenzmessung. Die Wirkung eines Lokalanästhetikums setzt jedoch bereits nach Abgabe kleinster Lösungsmengen ein. Außerdem entwickeln sich mathematische Schwierigkeiten, da BJÖRN et al. die erste Reizschwellenmessung eine Minute nach Abschluß der Injektion vornehmen. Besteht nun schon Analgesie, so lautet die Latenzzeit 0 min (BJÖRN und HULDT (1947)) oder 0,5 min (HULDT (1953)), obwohl zwei Minuten seit dem Einstich vergangen sind.

a_5) Kombinationsparameter:

Die prozentuale Häufigkeit der vollkommenen Schmerzausschaltung mindestens eines Zahnes, mindestens von zwei bzw. drei Zähnen bildet einen kombinierten Ausdruck für die Analgesiefrequenz und -ausdehnung.

b) Graphische Darstellung der Reizschwellenänderungen:

Der nach Injektion eines Lokalanästhetikums sich vollziehende Anstieg der Reizschwelle über den Ausgangswert, gemessen in Mikroampère, wurde als Funktion der Zeit gezeichnet und ver-

anschaulicht in Mittelwertskurven den Wirkungsablauf der vier Versuchspräparate. Die graphische Darstellung erfaßt nur erfolgreiche Analgesien, da keine Aussage hinsichtlich der Tiefenwirkung beabsichtigt war (siehe Analgesiefrequenz S. 74). Der Kurvenverlauf soll den Umfang der Reizschwellenerhöhung sowie die unterschiedliche Geschwindigkeit des Wirkungsabfalles verdeutlichen und damit die Eignung für eine Kurz- bzw. Langzeitanalgesie erläutern.

c) Betäubung der Weichteile:

Latenz der Anästhesiesymptome:
Die Latenz der Anästhesiesymptome ist die Zeitspanne, gemessen in Sekunden, zwischen Injektionsbeginn und dem Einsetzen der ersten subjektiven Anzeichen der Weichteilbetäubung (Kribbeln, Pelzigkeit). Begannen diese Sensationen bereits während der Einspritzung, so wurde eine Latenzzeit von 2o sec angenommen.

Dauer der Anästhesiesymptome:
Die Dauer der Anästhesiesymptome erstreckt sich über den Zeitraum (Minuten) zwischen Injektionsbeginn und dem Aufhören der subjektiven Anzeichen der Weichteilbetäubung. Die Versuchsperson wurde nicht vorzeitig entlassen, sondern blieb beaufsichtigt, bis das Taubheitsgefühl abgeklungen war. Infolge der mehrstündigen Dauer der subjektiven Erscheinungen können die Sekundenbeträge der Latenz für diese Berechnung vernachlässigt werden.
Das Zeitintervall (Minuten) der folgenden Stufen der Weichteilbetäubung, welche mit Hilfe von Nadelstichen erfaßt wurden, beginnt ebenfalls mit dem Augenblick der Injektion.

Periode der Anästhesie:
Dieser Abschnitt der Weichteilbetäubung endet, sobald im gesamten Testgebiet keine unempfindlichen Hautstellen mehr ermittelt werden können.

Periode der Analgesie:
Die Phase der Analgesie kennzeichnen Weichteilzonen, in denen lediglich der Druck- oder Tastsinn zurückgekehrt ist. Der Proband bemerkt etwas, ohne den Reizkörper identifizieren zu können.

Periode der Hypalgesie:
Der Endpunkt der Dauer der Hypalgesie ist erreicht, wenn im ganzen Prüfbereich die anfänglich vorhandene, unangenehme und spitze Empfindung der Nadelstiche auslösbar ist.
Entsprechend der Empfehlung von MUMFORD und GEDDES (1955) wurde nur die Weichteilbetäubung erfolgreicher Analgesien ausgewertet.

d) Statistische Bearbeitung:

Die Prüfung der Signifikanz des Unterschiedes zwischen zwei Durchschnittswerten erfolgte unter Berücksichtigung der kleinen Stichproben mit dem sogenannten t-Test nach STUDENT (GOSSET). Häufigkeiten wurden in einer Vierfeldertafel nach der exakten Methode von R.A. FISHER beurteilt. Die Formeln für die statistischen Berechnungen sind von LINDER (1964) übernommen worden. x)
Die prozentuale Wahrscheinlichkeit P hat folgende Bedeutung:

P größer als o,o5 :	Keine Signifikanz.
P gleich o,o5-o,ol:	Statistisch wahrscheinliche Differenz.
P kleiner als o,ol:	Statistisch gesicherter Unterschied.

e) Initialschmerz:

Die Probanden wurden angewiesen, die bei der Infiltration eines Lokalanästhetikums entstehenden Beschwerden einzustufen und mit früheren Erfahrungen zu vergleichen:

A = geringgradig,
B = mittelgradig,
C = hochgradig.

Die Bewertung des Einspritzschmerzes der Testlösungen richtet sich nach der prozentualen Häufigkeit dieser drei Schmerzgrade.

x) Für die Durchführung der statistischen Berechnungen danke ich Herrn cand.phys. O.W. Madelung (elektronische Rechenanlage des Mathematischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg) sowie Herrn H.-U. Seibert der Siemens-Reiniger-Werke AG, Erlangen.

V. DISKUSSION DER METHODE

Die vergleichende Beurteilung verschiedener Lokalanästhetika setzt feststehende Untersuchungsbedingungen voraus, erfordert die quantitative Erfassung sämtlicher Einzelfaktoren der betäubenden Wirksamkeit und muß das für stomatologische Belange wesentliche Diffusionsvermögen durch die Knochensubstanz berücksichtigen. Mittels elektrischer Reizschwellenmessungen an der Zahnpulpa gelingt dies mit großer Genauigkeit, weil dabei der anästhesierende Effekt direkt am Menschen und im speziellen Anwendungsgebiet mit seinen besonderen anatomischen und physiologischen Eigenarten bewertet werden kann. Die elektrische Energie erfüllt die zu Beginn gestellten Forderungen für eine ideale Reizart, wobei die Äquivalenz der Hyp-Analgesie unter elektrischen Reizen und den bei zahnärztlichen Eingriffen entstehenden Irritationen quantitativ nachgewiesen ist (siehe BJÖRN (1946), SCHÜLE (1952)).
Die klinische Prüfung ist mit vielen Imponderabilien belastet, welche die genaue Anlage vergleichsfähiger Bedingungen erschweren. So wird häufig die individuelle Reaktionsweise mißachtet. Jede Testlösung muß in einem identischen Kieferabschnitt an ein und derselben Versuchsperson geprüft werden, um die verschiedenartige Arzneimittelresistenz, die variierende Dichte des Kieferknochens mit seinem Weichteillager und die unterschiedliche Innervation zu berücksichtigen. Klinischen Berichten fehlt meist eine klar definierte Aussage über alle Parameter der anästhesierenden Wirksamkeit. Dies gilt besonders für die Zeit der tatsächlichen Schmerzausschaltung und die Analgesieausbreitung. Gegenüber der elektrischen Reizung (experimentell hervorgerufener Schmerz) der gesunden Zahnpulpa bietet die klinische Praxis allerdings den Vorteil, daß die Anästhetika unter pathologischen Schmerzzuständen erprobt werden können.

1.) Reizmethode:

Die elektrischen Reizschwellenbestimmungen wurden analog der Originalmethode von BJÖRN (1946) mittels rechteckförmiger Stromstöße bis zu einer Maximalstromstärke von 150 µA ausgeführt. BJÖRN und Mitarbeiter haben in den nach 1946 erschienenen Untersuchungen die Reizamplitude auf 80 µA be-

schränkt. Diese Senkung der Reizintensität erscheint jedoch kontraindiziert und wurde deshalb nicht übernommen. SCHÜLE (1952) vermochte nachzuweisen, daß die schmerzlose Pulpaexstirpation oder Präparation pulpennaher Kavitäten ein elektrisches Reizschwellenäquivalent mit einer Hypästhesie von 1oo µA bzw. 8o-1oo µA erfordert. EKMANNER (1949) verglich die Übereinstimmung zwischen elektrischer Desensibilität und klinischer Schmerzfreiheit nach Mandibularisblockaden an 79 Zähnen von 31 Patienten. Für die elektrische Erregung der Zähne diente ein modifizierter Stimulator nach BJÖRN (bis 8o µA) und ein Nitram-Stimulator (bis 24o µA), während die klinische Analgesietiefe durch Kavitätenpräparationen, Trepanationen und Pulpaexstirpationen begutachtet wurde. Das Ergebnis nach Anwendung des Stimulators von BJÖRN war überraschend inkongruent: Lediglich 25% der klinisch nur teilweise betäubten Zähne reagierten gleichzeitig sensibel auf maximale elektrische Reize (8o µA), 75% blieben unentdeckt und täuschten bei elektrischer Reizung eine Analgesie vor. Diese mangelhafte Wechselbeziehung betont die Notwendigkeit einer höheren Intensität der elektrischen Impulse. Anderseits führt eine Maximalstromstärke von über 2oo µA ebenfalls zu Verwicklungen, da neben der Erregung der Zahnpulpa bereits mit Reaktionen der den Zahn umgebenden parodontalen Gewebe gerechnet werden muß (EKMANNER (1949), siehe auch "Peridentale Reaktion" nach BJÖRN (1946), S.15).

Die Analyse der Weichteilbetäubung hat praktische Bedeutung, wobei im wesentlichen die durch Selbstverletzungen gefährliche Periode der Anästhesie und Analgesie interessierte. Um die Belastung der Probanden in erträglichen Grenzen zu halten, wurde dieser Versuchsabschnitt so einfach wie möglich gestaltet. Einen wertvollen Einblick in die Möglichkeiten taktiler Schwellenbestimmungen der Mundhöhle gewähren die Messungen von GROSSMAN, HATTIS und RINGEL (1965).

2.) Reizelektroden:

Um einwandfreie Meßergebnisse zu erhalten, ist unbedingt darauf zu achten, daß stets an der gleichen Stelle des Zahnes bei gleicher Stromdichte gereizt wird. Die Oberfläche der differenten Elektrode beeinflußt die Stromdichte.

Diese Voraussetzungen fehlen beim häufigen, manuellen Aufsetzen der Elektrode. Der in vorliegender Arbeit neu entwickelte, temporär festsitzende Elektrodentyp sichert durch die für jeden Probanden individuell gestaltete Kunststoffschiene, welche nach entsprechender Reinigung für alle vier Sitzungen verwendbar ist, die unveränderte Position der Kathode. Die einheitlich gebohrten Aussparungen von 4 mm Durchmesser gewährleisten zusammen mit der zirkulären Abdichtung aus Klebstoff eine gleichbleibende Elektrodenfläche.

3.) Reiz-Injektionsort:

Die Betäubung des oberen Eckzahnes stellt an ein Lokalanästhetikum größere Anforderungen als die Schmerzausschaltur an einem regulär stehenden, oberen seitlichen Schneidezahn. Diese Annahme bestimmte die Auswahl des zentralen Zahnes, wei der Wirkungsabfall weniger aktiver Verbindungen dadurch deutlicher erfaßt werden kann. Nach COWAN (1962) sind die Prämolaren und lateralen Inzisivi des Oberkiefers am leichtesten zu anästhesieren. HULDT (1953) beobachtete bei der Berechnung der Analgesieausbreitung, daß die Beträge für die Analgesiefrequenz und -dauer des oberen Eckzahnes (distaler Nachbarzahn) etwas kleiner waren als die entsprechenden Werte des zentralen Inzisivus (mesialer Nachbarzahn). Ätiologisch vermutete er Unterschiede in der Injektionstechnik oder in der Anordnung der Muskelansätze. Bei mehreren eigenen Fällen erreichten die schwächer wirksamen Lösungen zwar eine deutliche Analgesie der beiden angrenzenden Zähne, während der Eckzahn selbst, an dem injiziert wurde, nur eine unvollständige Reizschwellenerhöhung zeigte. Diese Erscheinung konnte bei Infiltrationen mit einem starken Präparat nicht festgestellt werden.

Bei Betrachtung der feineren Architektur dieser Kieferregion (nach FISCHER (1955)) ergeben sich dafür folgende anatomische Erklärungen: Spongiöse, reich kanalisierte Knochenmassen pflegen gleichmäßig die oberen Backenzähne vestibulär zu bedecken und finden sich stets im Bereich der Spina nasalis anterior, was die Diffusion des Betäubungsmittels begünstigt und damit eine tiefe Analgesie der Zahnpulpa der

Inzisivi und Prämolaren erleichtert. Die örtliche Betäubung am Kieferskelett beeinflussen aber auch die bedeckenden Weichteile: Muskelgewebe behindert die Ausbreitung der Lösung. Muskelansätze gruppieren sich besonders dicht in der Eckzahngegend: "Über dem letzten Drittel der Eckzahnwurzel erhebt sich der Musc. incis. labii sup. mit zwei Muskelbändchen, deren eines über die erste Prämolarwurzel übergreift. In der Höhe der Wurzelspitzen des Eckzahnes und des ersten Prämolaren sehen wir ferner den Musc. caninus sowie den Musc. nasalis in seinem Pars transversalis. Die hintere Fläche des ersten Prämolaren sowie die Wurzel des zweiten Prämolaren sind frei von Muskelansätzen, falls nicht Teile des Musc. caninus und die ersten Schichten des Musc. buccin. bis über den zweiten Prämolaren reichen" (FISCHER (1955)).
Infolge der größeren Dichte der Muskulatur und des Kieferknochens wird die lokalanästhesierende Wirksamkeit am oberen Eckzahn unter schwierigeren Versuchsbedingungen als am benachbarten lateralen Schneidezahn (siehe Verfahren nach BJÖRN et al.) oder ersten Prämolaren geprüft.

4.) Reizschwelle:
Für den lateralen Inzisivus errechnete sich eine durchschnittliche Reizschwelle von ca. 19 µA, während die entsprechenden Mittelwerte des Eckzahnes und ersten Prämolaren 28-3o µA betrugen. Die vor jedem Hauptversuch dreimal gemessene Basisreizschwelle bietet einen Anhaltspunkt für die Größenordnung der durchschnittlichen Streuung der individuellen Reizschwelle über Wochen und Monate:

Inzisivus:	17,7%
Eckzahn:	14,3%
Prämolar:	18,6%

Die Abweichungen der Reizschwellen verschiedener Probanden waren dagegen wesentlich größer:

Inzisivus:	36,1%
Eckzahn:	33,7%
Prämolar:	27,4%

Die genannten Reizschwellen liegen im oberen Bereich der Zahlenangaben des umfangreicheren Untersuchungsmaterials von BJÖRN (1946). Diese erhöhte Reizschwelle ist mit folgenden methodischen Differenzen zu begründen:

1.) BJÖRN benutzte eine Elektrolytelektrode (Holzpflock, getränkt mit physiologischer Kochsalzlösung). In vorliegender Arbeit erniedrigte Graphit den Übergangswiderstand.

2.) BJÖRN unternahm die elektrischen Reizungen in Elektrodenposition 1, d.h. an der inzisalen Kante der Frontzähne bzw. der bukkalen Höckerspitze der Prämolaren, wo die niedrigsten Reizschwellen gemessen wurden (Abrasion etc.). Der hier ausgewählte Reizbezirk entspricht der Elektrodenposition 2-3 nach BJÖRN.

3.) Die von BJÖRN hauptsächlich verwendete aktive Zahnelektrode war wesentlich kleinflächiger (Querschnitt: 3 $\pm$ o,2 qmm). Im Gegensatz dazu umfaßte die eigene differente Elektrode eine Fläche von 12-13 qmm, damit der Übergangswiderstand möglichst klein gehalten wurde. Die Zunahme der Reizfläche senkt den Widerstand und erhöht die Reizschwelle (BJÖRN (1946)).

VI. VERSUCHSERGEBNISSE

Die gewählte Versuchsanordnung gestattet, den Begriff "anästhesierende Wirksamkeit" in seine Komponenten zu zerlegen und den Ablauf der gemessenen Reizschwellenänderungen in Mittelwertskurven zu verfolgen.

1.) Lidocain 2% / Adrenalin 1:300 000 (Xylocain, Pharma-Stern)

a) Ergebnis:

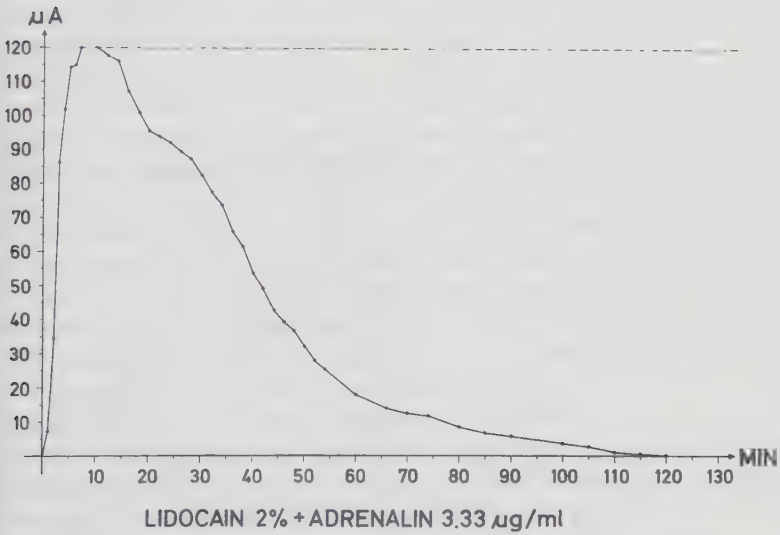

Abb. 3. Durchschnittlicher Anstieg der Reizschwelle nach Injektion von Lidocain 2% / Adrenalin 1:300 000.

Parameter:	Analgesiefrequenz:	62,5%
	Analgesieausbreitung:	6o,o%
	Analgesiedauer:	23,2 min
	Analgesielatenz:	4,1 min
Betäubung von mindestens einem Zahn:		83,3%
Betäubung von mindestens zwei Zähnen:		62,5%
Betäubung von mindestens drei Zähnen:		37,5%
Latenz der Anästhesiesymptome:		43 sec
Dauer der Anästhesiesymptome:		155 min
Periode der Weichteilanästhesie:		7o min
Periode der Weichteilanalgesie:		1o9 min
Periode der Weichteilhypalgesie:		149 min

b) Diskussion:

Die nicht handelsübliche Form Lidocain 2% / Adrenalin 1:3oo ooo (3,33 µg/ml) wurde eingesetzt, um den Vergleich mit der kommerziellen Lösung Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo (Xylonest 3o) bei übereinstimmenden Vasokonstriktorgehalt durchführen zu können. Lidocain 2% / Adrenalin 1:3oo ooo entspricht keineswegs den Anforderungen eines sicher und gleichmäßig wirksamen Lokalanästhetikums. Für die praktische Verwendung sind die Spezialpräparate Xylocain 2% / Adrenalin 1:5o ooo bzw. 1:8o ooo verfügbar.
Infolge des modifizierten Versuchsaufbaues (siehe "Diskussion der Methode", S. 78) gleicht die dargestellte Analgesiefrequenz eher den experimentellen Befunden von BJÖRN und HULDT (1947) bzw. BERLING und BJÖRN (1961) mit Xylocain 2% ohne gefäßverengenden Zusatz (o.V.), das in 59-6o% der Fälle wirksam war. Geringere Prozentzahlen für Xylocain 2% o.V. registrieren SCHÜLE (1952: 5o%), HULDT (1953: 49%) und BERLING (1958: 38,2%). Ergänzend seien klinische Berichte erwähnt (LOCK et al. (1961), MUMFORD und GRAY (1957) zitiert nach MUMFORD und GEDDES (1961)), welche eine Erfolgsquote von 48-55% anzeigen. Bei Xylocain 2% / Adrenalin 1:2oo ooo (5 µg/ml) erhöht sich die Analgesiefrequenz sprunghaft auf 92,6% (BERLING und BJÖRN (1961)) bis 96,9% (BERLING (1958). Dieser hohe Wirkungsgrad dürfte jedoch nur unter günstigsten Voraussetzungen zu verwirklichen sein.
LAZANSKY und ROBINSON (1949) verfolgten die elektrischen Reizschwellenänderungen bei Einwirkung von Xylocain 2% / Adrenalin

1:1oo ooo an oberen Eckzähnen (zentraler Zahn). Die genannten Autoren konnten lediglich in 79-82% der Fälle völlige Reizunempfindlichkeit erzielen. Die klinische Bewertung dieser anästhesierenden Lösung durch KRAMER (1958) gelangt zu einem ähnlichen Ergebnis (komplette Schmerzausschaltung: 8o,2%).
Die Analgesiedauer von 23,2 min liegt übereinstimmend zwischen den Werten für Xylocain 2% o.V., das nach BJÖRN und HULDT (1947), HULDT (1953), BERLING und BJÖRN (1961), 5,5-8 min erreicht, und denen für Xylocain 2% / Adrenalin 1:2oo ooo, dessen durchschnittliche Analgesiedauer mit 3o-35 min angegeben wird (BERLING und BJÖRN (1961), BERLING (1958)). Die Dauer der Anästhesiesymptome nähert sich den Intervallen für Xylocain 2% / Adrenalin 1:2oo ooo, welche BERLING bzw. BERLING und BJÖRN mit 155-166 min beziffern. Die Analgesieausbreitung der zuletzt erwähnten, adrenalinreicheren Lösung ist erwartungsgemäß größer (8o%), ein Vergleich der Analgesielatenzen wird durch die unterschiedliche Definition der Latenzzeit (siehe S. 75) erschwert.

2.) Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo(Xylonest 3o,Pharma-Ste

a) Ergebnis:

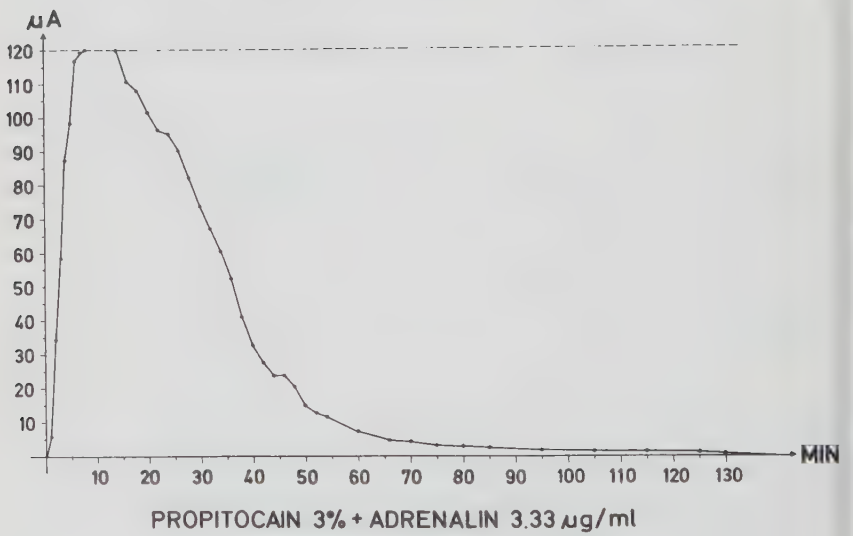

Abb. 4. Durchschnittlicher Anstieg der Reizschwelle nach Injektion von Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo.

Parameter:	Analgesiefrequenz:	66,7%
	Analgesieausbreitung:	75,o%
	Analgesiedauer:	23,5 min
	Analgesielatenz:	4,8 min
Betäubung von mindestens einem Zahn:		87,5%
Betäubung von mindestens zwei Zähnen:		7o,8%
Betäubung von mindestens drei Zähnen:		5o,o%
Latenz der Anästhesiesymptome:		58 sec
Dauer der Anästhesiesymptome:		143 min
Periode der Weichteilanästhesie:		62 min
Periode der Weichteilanalgesie:		92 min
Periode der Weichteilhypalgesie:		131 min

b) Diskussion:

Die gewonnenen Ergebnisse stehen hinsichtlich der Analgesiefrequenz und -latenz im Gegensatz zu den Befunden der elektrischen Reizschwellenmessungen von BERLING und BJÖRN (1961), welche eine maximale Anschlagsfrequenz (loo%) sowie eine Latenzzeit von 2 min in 92-96,7% der Fälle nachweisen. Diese Widersprüche können auf die bereits ausführlich erörterten methodischen Differenzen des Wirkungsbereiches und der Reizintensität zurückgeführt werden, d.h. die anästhesierende Wirksamkeit wurde in der jetzigen Versuchsreihe unter schwierigeren und strengeren Bedingungen beurteilt. Die unzureichenden Resultate niedrig dosierter Propitocainlösungen bei der Plexusanästhesie oberer Molaren (COWAN (1962)), welche bukkal von einer mehr kortikalen, kanalarmen Knochenmasse bedeckt sind (FISCHER (1955)), beleuchten nochmals die große Bedeutung der jeweiligen anatomischen Verhältnisse.

Beim Vergleich der Wartezeiten ist die abweichende Definition dieser Komponente der anästhesierenden Wirksamkeit zu berücksichtigen. Der durchschnittlichen Analgesielatenz nach BERLING und BJÖRN (1961) muß der Betrag der Injektionszeit hinzugefügt werden (in der Regel 6o sec). Völlige Reizunempfindlichkeit innerhalb von 2 min war nur bei 12,5% der eigenen Fälle anzutreffen.

Die jetzigen Angaben über die Dauer der Analgesie bzw. der Anästhesiesymptome und die Ausbreitungsfähigkeit entsprechen annähernd den Meßgrößen von BERLING und BJÖRN (1961). Die Mehrzahl der bisherigen klinischen Berichte über Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo bestätigt nicht die überraschend hohe Erfolgsquote der experimentellen Aussagen von BERLING und BJÖRN (1961). Die teilweise erhebliche Schwankungsbreite beruht auf der subjektiven Einstufung der Betäubungstiefe sowie der wechselnden Höhe der Lösungsmengen. GOLDMAN und GRAY (1963) ermittelten aus über 2ooo Infiltrationen in 96% der Fälle eine vollständige bzw. befriedigende Betäubung. Die zahnärztlichen Eingriffe verteilten sich vorwiegend auf konservierende Maßnahmen (68%) und Zahnentfernungen (28%), wobei oftmals mehr als 1,8 ml injiziert wurden. Weniger günstige Ergebnisse verzeichnen DAUM (1963), welcher bei loo Einspritzungen 81mal eine komplette Anästhesie erzielte, und WEICHOLD (1965), dessen Versagerrate ca. 17% beträgt. SINGER (1965) sowie MUTH (1966) gliedern ihr Untersuchungsmaterial entsprechend dem Typ der Behandlung. Bei chirurgischen Eingriffen (meist Extraktionen) war die prozentuale Häufigkeit vollständiger Betäubungen mit 82-93% am größten. Die Durchführung konservierender Maßnahmen verlief in 85-88% der Fälle völlig schmerzlos, während die Erfolgsquote im prothetischen Bereich (Beschleifen vitaler Zähne für Kronen und Brücken etc.) auf 73-75% zurückging.

Die dargestellte niedrige Analgesiefrequenz von Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo zeigt wiederum, daß eine stark verminderte Adrenalinkonzentration den Wirkungsgrad besonders in Form einer höheren Anzahl unvollständiger Betäubungen beeinträchtigt. Die Terminalanästhesie mit Xylonest 3o erfordert eine vorsichtige Indikationsstellung, eine sorgfältige Injektionstechnik mit genauer Lage der Hohlnadel und eine Steigerung der Dosis über 1 ml.

3.) Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo (Hostacain, Hoechst)

a) Ergebnis:

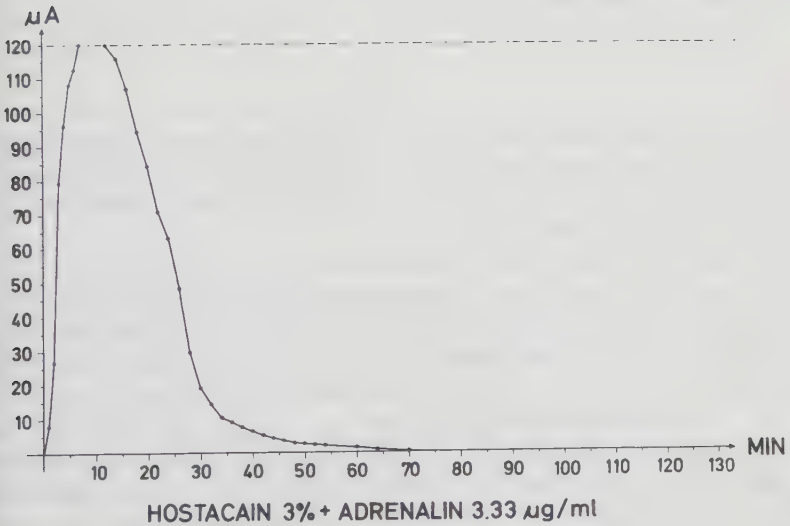

Abb. 5. Durchschnittlicher Anstieg der Reizschwelle nach Injektion von Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo.

Parameter:	Analgesiefrequenz:	66,7%
	Analgesieausbreitung:	62,5%
	Analgesiedauer:	17,7 min
	Analgesielatenz:	4,1 min
Betäubung von mindestens einem Zahn:		87,5%
Betäubung von mindestens zwei Zähnen:		75,o%
Betäubung von mindestens drei Zähnen:		41,7%
Latenz der Anästhesiesymptome:		55 sec
Dauer der Anästhesiesymptome:		98 min
Periode der Weichteilanästhesie:		41 min
Periode der Weichteilanalgesie:		62 min
Periode der Weichteilhypalgesie:		94 min

b) Diskussion:

Über diese nicht im Handel befindliche Kombination wurden bisher keine Untersuchungen veröffentlicht. Um die anästhesierenden Substanzen bei gleichem Vasokonstriktorgehalt prüfen zu können, mußte der Adrenalinzusatz von Hostacain 3% auf eine Konzentration von 1:3oo ooo gesenkt werden.
Interessant erscheint eine Gegenüberstellung mit Hostacain 3% o.V., welches sowohl bei elektrischer, bipolarer Reizung oberer Eckzähne (SONNABEND (1959)) als auch im klinischen Betrieb (SONNABEND (1959), STRASSBURG (1959)) erprobt worden ist. Nach SONNABEND (1959) entwickelt Hostacain 3% o.V. zwischen der 4. bis 8. Minute sein Wirkungsoptimum und ermöglicht in 6o-7o% der Fälle eine schmerzfreie Entfernung einzelner Zähne. Die Wirkungsdauer beträgt 15-2o min. Eine ähnliche Größenordnung zeigen die eigenen experimentellen Messungen der anästhesierenden Wirksamkeit von Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo.
Die von SONNABEND (1959) und STRASSBURG (1959) angegebene Indikation für Hostacain 3% o.V. kann auf adrenalinarme Präparate wie z.B. Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo usw. übertragen werden. STRASSBURG (1959) betont, daß die heute verfügbaren lokalanästhesierenden Lösungen bei der Leitungsanästhesie auch ohne gefäßverengende Zusätze die Forderung nach einer ausreichenden und stabilen Anästhesie im Kieferbereich erfüllen. Unter Be-

rücksichtigung der ständig zunehmenden Herz- und Kreislaufalterationen bevorzugt er deshalb die Blockanästhesie ohne Vasokonstringens, welche z.B. aus Übersichtsgründen für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe oder bei akuten Schmerzzuständen mit einer vasokonstriktorhaltigen Terminalanästhesie (etwa Hostacain spezial) gekoppelt werden sollte. SONNABEND (1959) prüft Hostacain 3% o.V. bei Zahnextraktionen, Aufklappung von Weichgeweben und Exzisionen kleiner Geschwülste. Er bezweifelt jedoch, ob er das Präparat grundsätzlich für die einfache Zahnextraktion empfehlen kann, weil nach seinen Erfahrungen in ca. 3o-4o% der Fälle keine volle Schmerzausschaltung gesichert ist. Für Patient und Zahnarzt dürfte nichts ungünstiger sein, als eine unzuverlässige oder unvollständige Wirkung der lokalen Anästhesie.

4.) Hostacain 3% / Arterenol 1:25 ooo (Hostacain forte, Hoechst)

a) Ergebnis:

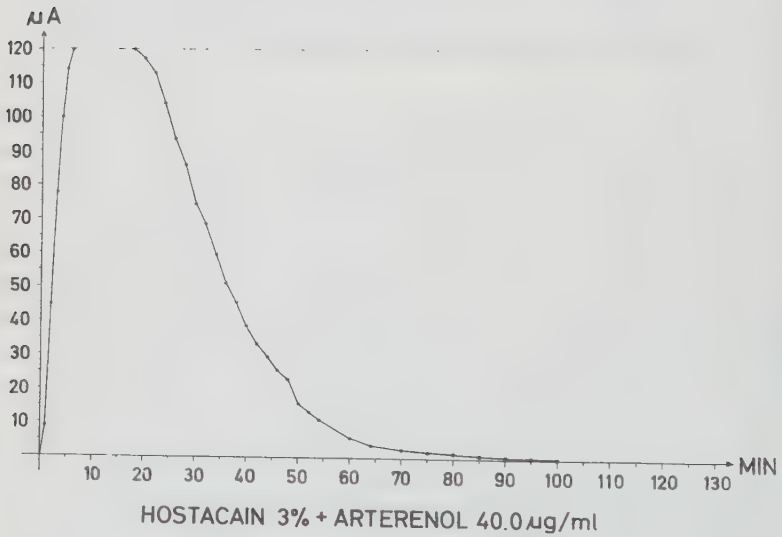

Abb. 6. Durchschnittlicher Anstieg der Reizschwelle nach Injektion von Hostacain 3% / Arterenol 1:25 ooo.

Parameter:	Analgesiefrequenz:	87,5%
	Analgesieausbreitung:	95,2%
	Analgesiedauer:	27,8 min
	Analgesielatenz:	3,7 min
Betäubung von mindestens einem Zahn:		91,7%
Betäubung von mindestens zwei Zähnen:		87,5%
Betäubung von mindestens drei Zähnen:		83,3%
Latenz der Anästhesiesymptome:		52 sec
Dauer der Anästhesiesymptome:		1o9 min
Periode der Weichteilanästhesie:		47 min
Periode der Weichteilanalgesie:		67 min
Periode der Weichteilhypalgesie:		1o4 min

b) Diskussion:

Vergleichbare Ergebnisse einer experimentellen Bestimmung des Wirkungsgrades von Hostacain 3% / Arterenol 1:25 ooo(4o µg/ml) bei dentaler Plexusanästhesie am Menschen sind bis jetzt nicht vorhanden. Die graphischen Darstellungen von MARTIN (1966), welche durch kurzzeitige elektrische Reizschwellenmessungen an nur fünf Probanden gewonnen wurden, verdeutlichen summarisch den raschen Eintritt der Betäubung und die große Anästhesietiefe nach Anwendung von Hostacain forte, ohne die Teilfaktoren der anästhesierenden Wirksamkeit quantitativ und vollständig zu erfassen.
Die vorliegenden Werte stimmen weitgehend mit klinischen Befunden überein. MAYER (1962) berichtet, daß sich bereits ab der dritten, spätestens ab der 5. Minute post injectionem die größte Tiefenwirkung entfaltet hat, welche unvermindert 15-2o min anhält. Hostacain forte sei daher für Maßnahmen bis zu 2o min Dauer bestens geeignet, wobei die Anästhesiewirkung, individuell verschieden, ab der 2o. bis 25. Minute nachlasse. Nach STRAUSS (1964), welcher rund 5oo Fälle protokollierte, beläuft sich die Wartezeit auf durchschnittlich 2-3 min. Bei kleinen Lösungsmengen hielt die erreichte Anästhesietiefe ca. 2o min an, während bei einer größeren Dosis die Betäubungsdauer auf 3o min anstieg. GRASSER (1964) gibt für die terminale Anästhesie eine mittlere

Anästhesiedauer von 3o-4o min an. Das injizierte Lösungsvolumen übertrifft aber das in dieser Arbeit verwendete Quantum (1 ml) beinahe um das Doppelte, was die verlängerte Betäubungsdauer hinreichend erklärt.
KLASEN (1963) nennt eine wesentlich kürzere Latenzzeit, welche aus 66 Plexusanästhesien im Front- und Seitenzahnbereich des Oberkiefers berechnet wurde. Die durchschnittliche Wartezeit zwischen dem Beginn des Einspritzens der anästhesierenden Lösung und dem Ansetzen der Extraktionszange usw. betrug 1 min und 52 sec. Diese Zeitspanne kann für die schmerzlose Ausführung einfacher Extraktionen oder Kavitätenpräparationen genügen, erscheint jedoch für hochschmerzhafte Eingriffe am vitalen Zahnmark zu knapp bemessen und erhöht das Risiko eines Anästhesiemißerfolges. Das bestätigt die vergleichende klinische Untersuchung der Lokalanästhetika Hostacain forte und Xylocain 2% / Adrenalin 1:8o ooo von MUTH (1963). Es zeigte sich, daß bei Wartezeiten unter 5 min die Versagerrate dreimal so hoch war wie bei Wartezeiten über 5 min. Nur ca. 19% der eigenen Fälle ergaben eine Analgesie der Zahnpulpa innerhalb von 2 min. Hostacain forte erreichte in der genannten Untersuchung von MUTH bei 48 Infiltrationsanästhesien eine Erfolgsquote von knapp 94% (73% vollständige, 21% zufriedenstellende Anästhesien).

Die vorliegenden Beobachtungen beweisen die zuverlässige lokalanästhesierende Wirksamkeit von Hostacain forte, die in einer fast 9o% Analgesiefrequenz und einem weiten Analgesiebereich ihren Ausdruck findet. Die Dauer der Analgesie der Zahnpulpa sowie der Weichteilbetäubung würde die Bezeichnung "Kurzzeitanästhetikum" rechtfertigen.

VII. GESAMTDARSTELLUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1.) Analgesiefrequenz

Lösung	N	%
Lidocain 2% + Adrenalin 3.33 µg/ml	24	62.5
Propitocain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	24	66.7
Hostacain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	24	66.7
Hostacain 3% + Arterenol 40.0 µg/ml	24	87.5

Tab. 2. Prozentzahl der Fälle mit Betäubung des zentralen Zahnes.

Lösung	Prozentuale Häufigkeit		
	≧ 1	≧ 2	≧ 3
Lidocain 2% + Adrenalin 3.33 µg/ml	83.3	62.5	37.5
Propitocain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	87.5	70.8	50.0
Hostacain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	87.5	75.0	41.7
Hostacain 3% + Arterenol 40.0 µg/ml	91.7	87.5	83.3

Tab. 3. Prozentzahl der Fälle mit Betäubung von mindestens einem Zahn, mindestens zwei bzw. drei Zähnen

Über die Qualität der lokalanästhesierenden Wirksamkeit entscheiden in erster Linie die Tiefenwirkung und die geeignete Dauer der Betäubung (nach HULDT (1953)). Eine zuverlässige Schmerzausschaltung fördert das Vertrauen des Patienten, entspannt ihn und vermindert damit die Gefahr unerwünschter Systemreaktionen auf psychischer Grundlage (siehe TAINTER et al. (1955)).
Hostacain 3% / Arterenol 1:25 ooo übertrifft die adrenalinhaltigen Versuchspräparate durch eine um 2o-25% höhere Analgesiefrequenz (Tab. 2). Diese Abweichungen können statistisch jedoch nicht gesichert werden (P größer als o,o5). Deutlicher zeigt sich die Überlegenheit von Hostacain forte im kombinierten Ausdruck der Analgesiefrequenz bzw. - ausbreitung hinsichtlich der Betäubung von mindestens drei Zähnen (Tab. 3). Die Differenzen gegenüber Lidocain 2% und Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo sind signifikant (P kleiner als o,ol), der Unterschied von über 33% im Vergleich zu Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo ist statistisch wahrscheinlich (P kleiner als o,o5).
Auch moderne Betäubungsmittel auf Säureamidbasis erfordern also einen intensiven gefäßverengenden Zusatz, um im Kieferbereich gleichmäßig eine ausreichende Analgesie erzeugen zu können. HOLLER (1954) formulierte diese Notwendigkeit folgendermaßen: "Jedes Anaesthetikum ist so gut, wie sein vasokonstriktorischer Zusatz". Die Suche nach einem Lokalanästhetikum, das ohne oder mit kleinsten gefäßkontrahierenden Beimengungen eine genügend stabile und tiefe Infiltrationsanästhesie auf stomatologischem Gebiet gewährleistet, hat noch zu keinem vollen Erfolg geführt. HULDT (1953) untersuchte systematisch die Potenzierung von Xylocain- bzw. Procainlösungen durch Zusatz von Adrenalin, wobei er eine verlängerte Dauer der Analgesie und eine Steigerung ihrer Frequenz und Ausdehnung beobachtete (Vergleiche die Ergebnisse von Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo und Hostacain forte in der vorliegenden Untersuchung).

Drei Probanden waren sowohl gegenüber Hostacain forte als auch gegenüber den anderen Mitteln resistent. Bei insgesamt 12 Versuchen (36 Testzähne) gelang es in diesen Fällen lediglich dreimal, mit der im Versuch üblichen Menge von 1 ml, einen lateralen Schneidezahn kurzzeitig zu betäuben. Eine Erhöhung des Lösungsvolumens verbessert den Wirkungsgrad (HULDT (1953)), so daß bei Injektion der in der Praxis gebräuchlichen Dosis von 1,5-2 ml pro Zahn vielleicht eine Analgesie eingetreten wäre.

SCHULTZ (1957) schildert zusammenfassend die möglichen anatomischen und physiologischen Ursachen für Betäubungsmißerfolge in der konservierenden Zahnheilkunde; er bezeichnet die unzureichende Dosierung als eine Hauptfehlerquelle bei der Ausschaltung der Pulpasensibilität. Infolge der unterschiedlichen Lösungsmengen können die Versuchsergebnisse daher nicht vorbehaltlos auf klinische Angaben bezogen werden. Hinzu kommt, daß sich manche Eingriffe schon in einem Stadium der Hypalgesie erträglich ausführen lassen.

BERLING und BJÖRN (1951) testeten die Wirksamkeit arterenolhaltiger Xylocainlösungen bei 215 Plexusanästhesien (61 Probanden) mittels elektrischer Reizschwellenmessungen. Es handelte sich dabei um das Razemat von Noradrenalin (Arterenol). Für Vergleiche mit l-Noradrenalin, dessen physiologische Wirkung doppelt so groß sei, müßten also die angegebenen Dosen halbiert werden (BERLING und BJÖRN (1951)). Xylocain 2% / dl-Noradrenalin 12,5 µg/ml erreichte u.a. eine Analgesiefrequenz von ca. 93%, die Standardlösung Xylocain 2% / Adrenalin 12,5 µg/ml (1:80 000) über 96% (kein statistisch signifikanter Unterschied). BERLING und BJÖRN (1951) folgern aus ihren Ergebnissen, daß Noradrenalin in Kombination mit Xylocain ohne Zweifel hinsichtlich der anästhesierenden Wirksamkeit ein verwendbares Mittel darstelle. Mit Rücksicht auf eine annähernd 100% Anschlagsfrequenz und eine genügende Dauer sollte die Konzentration des Noradrenalinzusatzes 2% Xylocainpräparate höher sein als 25 µg/ml der razemischen Form bzw. als 12,5 µg/ml des linksdrehenden Isomers. Die eigenen Resultate mit

Hostacain forte bekräftigen diese Anschauungen. In der klinischen Prüfung von Xylocain 2% / vorwiegend l-Noradrenalin 16,7 µg/ml (1:6o ooo) konnten BERLING und BJÖRN (1951) ihre experimentellen Befunde erhärten. Die genannte Verbindung war Xylocain 2% / Adrenalin 12,5 µg/ml gleichwertig. EKMANNER und PERSSON (1951) halten in der zahnärztlichen Praxis Xylocain 2% / dl-Noradrenalin 1:25 ooo oder l-Noradrenalin 1:5o ooo für zweckmäßig, das bei ebenfalls etwas kürzerer Wirkungsdauer Xylocain 2% / l-Adrenalin 1:8o ooo entsprach. Ein ähnliches Verhalten arterenolhaltiger Lokalanästhetika erwähnen MUMFORD und GEDDES (1955). Die geringere akute Toxizität von l-Arterenol gegenüber l-Adrenalin (TAINTER, TULLAR und LUDUENA (1948)) sowie weitere pharmakologische Differenzen in bezug auf Kreislaufsystem und Stoffwechsel (siehe HOLTZ (195o)) seien nur kurz angedeutet. Besonders vorteilhaft erscheint die größere chemische Stabilität von Arterenol, welche die Herstellung weniger saurer (z.B. Xylocain 2% / Noradrenalin: pH 5-5,5, Xylocain 2% / Adrenalin: pH 3,5-4) und damit mehr gewebsfreundlicher Lösungen erlaubt (BERLING und BJÖRN (1951), EKMANNER und PERSSON (1951), BJÖRN (1956a, 1956b)).
Durch diese Vorzüge wird Arterenol seine Bedeutung für die Leitungsanästhesie und kurzzeitige Terminalanästhesie behaupten, insbesondere solange keine zuverlässig wirkenden Präparate mit niedrigem Adrenalingehalt vorhanden sind.
Die adrenalinarmen Lösungen der jetzigen Untersuchung lassen übereinstimmend eine Versagerquote bis zu 3o% oder 4o% erwarten. Für die praktische Anwendung ist deshalb bei diesen Präparaten eine reichliche Dosierung und vor allem eine exakte Injektionstechnik anzuraten, da sie Lagefehler der Kanüle im Unterschied zu hochwirksamen Mitteln nicht maskieren (nach COWAN (1962)). Weiterhin müssen der zeitliche Verlauf und die Schmerzintensität des geplanten Eingriffes sorgfältig eingeschätzt werden. Es besteht die Gefahr, daß der Zahnarzt von einem zu kurzen und flachen Betäubungseffekt abhängig wird, da er nicht regelmäßig im voraus die Dauer und die möglichen technischen Schwierigkeiten therapeutischer Maßnahmen beurteilen kann.

2.) Analgesieausbreitung

Lösung	N	%
Lidocain 2% + Adrenalin 3.33 µg/ml	15	60.0
Propitocain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	16	75.0
Hostacain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	16	62.5
Hostacain 3% + Arterenol 40.0 µg/ml	21	95.2

Tab. 4. Prozentzahl der Fälle mit Betäubung der beiden angrenzenden Zähne, errechnet an Versuchspersonen, welche eine Analgesie des zentralen Zahnes erreichten.

Hostacain 3% / Arterenol 1:25 ooo bewies eine vorzügliche Ausbreitungsfähigkeit und erzielte am häufigsten eine volle Betäubung der Nachbarzähne des Caninus, an dem injiziert wurde. Die Signifikanz der erheblichen Abweichungen (35-32%) gegenüber Lidocain 2% und Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo ist schwach gesichert (P kleiner als o,o5), im übrigen liegt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 5% vor. Von den geprüften Testlösungen gewährleistet Hostacain forte durch seinen weiten Analgesiebereich am ehesten eine rationelle Arbeitsweise.

3.) a) Analgesiedauer

Lösung			N	min
Lidocain	2% + Adrenalin	3.33 µg/ml	15	23.2
Propitocain	3% + Adrenalin	3.33 µg/ml	16	23.5
Hostacain	3% + Adrenalin	3.33 µg/ml	16	17.7
Hostacain	3% + Arterenol	40.0 µg/ml	21	27.8

Tab. 5. Durchschnittliche Dauer der Betäubung der Zahnpulpa in Minuten.

Die gezeigten Mittelwerte aller vier Lokalanästhetika befinden sich ungefähr in dem für ein kurzzeitig betäubendes Präparat vorgeschlagenen Bereich von 2o min. Die Differenz von ca. 1o min zwischen Hostacain forte und Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo ist stark signifikant (t = 4,o3, P kleiner als o,ool); letzteres unterscheidet sich außerdem glaubhaft von Xylonest 3o auf einem Signifikanzniveau von 5% (t = - 2,16, P kleiner als o,o5). Die übrigen Abweichungen sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1o-2o% behaftet.
Aufgrund der individuellen Reaktionsweise (Typen von kurzer, mittlerer bzw. langer Wirkungsdauer, HATTYASY und TÖRTELI (1955)) interessiert weniger der Durchschnittswert der Analgesiedauer. Größere praktische Bedeutung hat diejenige Zeitspanne der Schmerzausschaltung, welche am

häufigsten erwartet werden kann:

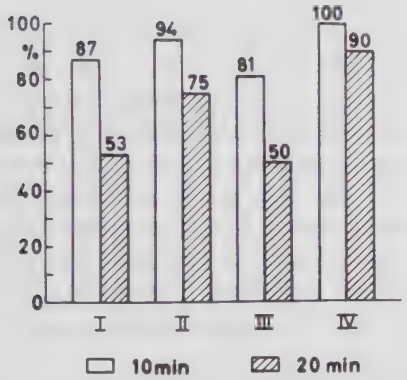

Abb. 7. Prozentzahl der Fälle mit einer Analgesiedauer von mindestens lo min bzw. 2o min.

I = Lidocain 2% / Adr. 3,33 µg/ml,
II = Propitocain 3% / Adr. 3,33 µg/ml,
III = Hostacain 3% / Adr. 3,33 µg/ml,
IV = Hostacain 3% / Art.4o,o µg/ml.

In Übereinstimmung mit BERLING und BJÖRN (1961) erreicht Xylonest 3o eine Mindestdauer von lo min in mehr als 9o% der Fälle. Die gewünschte Kurzzeitanalgesie von 2o min kann mit 1 ml Hostacain forte am zuverlässigsten erzielt werden (Abb. 7).

Eine wesentliche Voraussetzung für die schnelle, systematische klinische Tätigkeit ist die schmerzfreie Ausführung (REITHER (1966)). Die Vielfalt der modernen Lokalanästhetika entspringt u.a. dem Bemühen, die Injektionslösung der Art des geplanten Eingriffes anzupassen, auf den erforderlichen Grad der Tiefenwirkung, der benötigten Dauer

oder Blutleere des Operationsgebietes abzustimmen und darüber hinaus die psychische und somatische Ausgangslage des Patienten zu berücksichtigen. Es wird nicht eine massiv wirkende Routinemethode angestrebt, welche oft das Ziel der eigentlichen Schmerzbekämpfung weit überschreitet, sondern eine dem gegebenen Fall angepaßte, dosierte Methode mit einer ausreichenden Wirkungsgröße. Es wäre ideal, wenn die Wirkungszeit entsprechend der Indikation gesteuert werden könnte (nach TRACKSDORF (1956)). Für einfache Extraktionen, Kavitätenpräparationen oder pulpenchirurgische Maßnahmen genügt ein schnell und kurzwirksames Lokalanästhetikum. Die zur Zeit aktuelle Langzeitsitzung, welche die Einsparung zeitraubender und provisorischer prothetischer Zwischenmaßnahmen bezweckt, schwierige operative Zahnentfernungen oder chirurgische Wurzelbehandlungen erfordern dagegen ein möglichst langwirkendes Präparat (siehe Einteilung nach SCHÖN (1961)).

Die in der Problemstellung genannte kurzzeitige Analgesie der Zahnpulpa von rund 2o min wurde nicht willkürlich angenommen, sondern anhand eigener Erfahrungen und der Behandlungszeiten zahlreicher Autoren festgesetzt. Allgemeine Richtlinien bezüglich der Arbeitsdauer lassen sich nur schwer aufstellen, da Können, Geschicklichkeit und Arbeitstempo der Behandler weit differieren. Die meisten zahnärztlichen Eingriffe verlangen eine Analgesie von nicht mehr als 2o bis 3o min (BJÖRN und HULDT (1947)). EPSTEIN und CHILTON (1959) fanden eine durchschnittliche Behandlungszeit von 25 min, welche sich sowohl aus einfachen Kavitätenpräparationen, unkomplizierten Einzelextraktionen als auch umfassenderen exodontischen und konservierenden Maßnahmen zusammensetzte. MUTH (1963) erklärt ebenfalls, daß die Zeitspanne zwischen Einspritzung und Abschluß der Behandlung in über 9o% der Fälle 3o min nicht übersteigt. So wurden in der Mehrzahl der Zahnentfernungen 5 min nicht überschritten, während Präparierungen und größere Operationen häufig ca. 3o min beanspruchen (MUTH (1961)). CHRISTENSEN (1956) gab fol-

gende durchschnittliche Operationszeiten an:

Impaktierte untere dritte Molaren	- 14 min
Impaktierte obere dritte Molaren	- 7 min
Nicht durchgebrochene Eckzähne (Gaumen)	- 2o min
Wurzelresektionen (+ Wurzelkanalfüllung)	- 4o min

Die Arbeitszeitanalysen prothetischer Behandlungsgänge von KÖRBER (1966) und VOSS (1966) erbrachten z.B. Schleifzeiten von 12-16 min für Einzelkronen (Band- bzw. Gußkronen).

b) Dauer der Anästhesiesymptome

Lösung			N	min
Lidocain	2% + Adrenalin	3.33 µg/ml	15	155
Propitocain	3% + Adrenalin	3.33 µg/ml	16	143
Hostacain	3% + Adrenalin	3.33 µg/ml	16	98
Hostacain	3% + Arterenol	40.0 µg/ml	21	109

Tab. 6. Durchschnittliche Dauer der subjektiven Kennzeichen der Weichteilbetäubung in Minuten.

Werden die Hostacainpräparate miteinander sowie Xylonest 3o mit dem Standardanästhetikum Lidocain 2% / Adrenalin 1:3oo ooo verglichen, so errechnet sich keine statistisch signifikante Abweichung. Es sei hervorgehoben, daß die Beobachtung der Weichteilbetäubung nicht, wie üblich, unkontrolliert durch den Probanden bzw. Patienten daheim erfolgte (Rückantwort durch Postkarte etc.), sondern in Anwesenheit des Untersuchers.

Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo ergab eine um 57-45 min kürzere Dauer der Anästhesiesymptome im Vergleich zu Lidocain bzw. Propitocain (t = - 4,97 bzw. - 3,84, P kleiner als o,ool). Auch bei Hostacain forte endeten trotz des starken gefäßverengenden Zusatzes die Sensationen der Weichteilbetäubung wesentlich früher (46-34 min) gegenüber Lidocain oder Propitocain (t = - 4,67 bzw. - 3,4o,P kleiner als o,ool bzw. o,oo5). Diese Unterschiede sind statistisch eindeutig gesichert.
Der unbedeutende Differenzbetrag (12 min) zwischen Propitocain und Lidocain überrascht infolge mehrerer Berichte, welche die besonders kurze Weichteilbetäubung von Xylonest 3o gegenüber Xylocain hervorheben. Es ist jedoch unzulänglich, ein adrenalinarmes Lokalanästhetikum (1:3oo ooo) und ein anderes Präparat von 3-4 fachem Vasokonstriktorgehalt (z.B. 1:8o ooo) in Beziehung zu setzen. Ein genauerer, quantitativer Vergleich ist möglich, wenn kommerzielle Konzentrationen verwendet werden, der Adrenalingehalt aber konstant bleibt (HULDT (1953)). Die jetzige Untersuchung berücksichtigt erstmalig diese grundlegende Forderung für Propitocain und Lidocain. Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo ist nicht nur hinsichtlich der vorher dargestellten Analgesiedauer, sondern auch bei der Weichteilbetäubung einer Lidocainlösung 2% / Adrenalin 1:3oo ooo weitgehend ähnlich. Die anschließend erörterten Perioden der Weichteilanästhesie, -analgesie und - hypalgesie unterstreichen diese Tatsache.

Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo und Hostacain forte entfalten eine signifikant kürzere Weichteilbetäubung. Der niedrig dosierte Adrenalinzusatz veranlaßt im wesentlichen die häufig beschriebene kurzzeitige Weichteilanästhesie von Xylonest 3o. Die Bezeichnung "Kurzzeitanästhetikum" ist für Hostacain indiziert.

c) Perioden der Weichteilbetäubung

Lösung	Dauer in Minuten		
	Anästhesie	Analgesie	Hypalgesie
Lidocain 2% + Adrenalin 3.33 µg/ml	70	109	149
Propitocain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	62	92	131
Hostacain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	41	62	94
Hostacain 3% + Arterenol 40.0 µg/ml	47	67	104

Tab. 7. Durchschnittliche Dauer der drei Phasen der Weichteilbetäubung in Minuten (Nadelstichprobe).

Im Hinblick auf die durch Stichreize ermittelten drei Stufen der Weichteilbetäubung liegt wiederum kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Hostacainlösungen untereinander sowie zwischen Propitocain und Lidocain vor.
Die Weichteilanalgesie und -hypalgesie hält bei Xylonest 3o und Xylocain eindeutig länger an. Die Abweichungen gegenüber den beiden Hostacainpräparaten zeigen auf dem geforderten 1%-Niveau eine sichere Signifikanz (P kleiner als o,oo5 bzw. o,oo1).
Weniger signifikant sind die Differenzen von 15 - ca. 3o min im Abschnitt "Weichteilanästhesie". Der Unterschied von Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo und Xylocain ist gesichert (t = - 2,92, P kleiner als o,o1), die Differenz von 21 min gegenüber Xylonest 3o kann als statistisch wahrscheinlich betrachtet werden (t = - 2,46, P kleiner als o,o2). Dies betrifft auch die Abweichungen der Mittelwerte zwischen Hostacain forte und Xylonest 3o (t = - 2,o4, P kleiner als o,o5) sowie Xylocain (t = - 2,69, P kleiner als o,o2).

Die Relation Analgesie der Zahnpulpa - Einzelphasen der Weichteilbetäubung ist am ausgewogensten bei Hostacain forte, danach folgen in klarem Abstand Hostacain/Adrenalin, Propitocain und Lidocain. Hostacain forte kommt demnach der geforderten Idealbeziehung zwischen Zahn- und Weichteilbetäubung von 1:2 am nächsten:

Lidocain	2% / Adr. 3,33 µg/ml:	1:3,o	1:4,7	1:6,4
Propitocain	3% / Adr. 3,33 µg/ml:	1:2,6	1:3,9	1:5,6
Hostacain	3% / Adr. 3,33 µg/ml:	1:2,3	1:3,5	1:5,3
Hostacain	3% / Art.4o,o µg/ml:	1:1,7	1:2,4	1:3,7

Weshalb ist eigentlich unter bestimmten Umständen eine kurzzeitige Weichteilbetäubung erwünscht? Grundsätzlich sollte eine erfolgreiche Schmerzausschaltung mit einem Minimum an Folgeerscheinungen und postoperativen Komplikationen für den Gesamtorganismus sowie die infiltrierten Gewebe verbunden sein und sollte nur kurz unphysiologische Verhältnisse schaffen. BJÖRLIN (1954) bewies durch Versuche an der weißen Ratte überzeugend die histologischen Veränderungen durch Lokalanästhetika (mit und ohne Adrenalin) anhand der abnehmenden Zugfestigkeit experimentell gesetzter, heilender Wunden sowie makroskopischer bzw. mikroskopischer Beobachtungen. Die Senkung des Sauerstoffverbrauches tierischer Pulpagewebe (FISHER, SCHUMACHER, ROBINSON und SHARBONDY (1957), KOZAM und BURNETT (196o)) sowie zytotoxische Effekte auf verschiedene Gewebekulturen (ZINNER, JABLON, SANDERS und SASLAW (196o)) demonstrieren die Stoffwechseleinflüsse örtlicher Betäubungsmittel.
Die Mehrzahl der Autoren (BJÖRN und HULDT (1947), HARNISCH (1951), TAINTER, WESSINGER, RENSSELAER und LEE (1955), BERLING und BJÖRN (1961), MUTH (1961), EVERS (1964), GOTTWALD (1964), MUTH (1966)) begrüßt eine langanhaltende Betäubung nach chirurgischen Eingriffen, um den primären Wundschmerz zu dämpfen. Die subjektiv unangenehme und unnötig lange Weichteilbetäubung bietet aber keinen Vorteil nach konservierend-prothetischen Maßnahmen, stört den Patienten bei der Nahrungsaufnahme und behindert die berufliche Tätigkeit durch Sprachschwierigkeiten, lästige Salivation und Koordinationsstörungen der Motorik. Immer wieder erschei-

nen Berichte über Bißverletzungen der Wangenschleimhaut oder der Lippe nach Lokalanästhesien (WEGMANN (1927), STERN (1928), H. MEYER (1961), HAUSSMANN (1963), KNOLLE (1966)). Deshalb wird besonders von der Anwendung langwirkender Präparate bei Kindern abgeraten und die Warnung der Patienten über die bestehende Verletzungsgefahr betont.

Die Auswahl eines passenden "Kurzzeitanästhetikums" mildert diese unerwünschten Nachwirkungen. Einen weiteren Ausweg prüfen die folgenden Arbeiten. HECTOR (1956) versuchte die kosmetischen und funktionellen Nachteile einer übertrieben langen Weichteilbetäubung dadurch zu überwinden, daß er 3o min nach einer Infiltrationsanästhesie oberer Eckzähne (mittels Lidocain) zusätzlich Hyaluronidaselösungen injizierte. Tatsächlich gelang es ihm, das Abklingen der Weichteilbetäubung auf der behandelten Seite gegenüber der Kontrollregion deutlich zu beschleunigen. LUDUENA (1957) erprobte diese Möglichkeit bei der Infiltrationsanästhesie an Meerschweinchen. Er applizierte nachträglich Sympathikolytika, gefäßerweiternde Stoffe (Adenosin etc.), Hyaluronidase und Kombinationen aus diesen Verbindungen. Das schnellwirkende Sympathikolytikum Piperoxan verkürzte wirkungsvoll die Dauer der Weichteilbetäubung (insbesondere in Mischung mit Adenosin und Hyaluronidase), was indirekt die bedeutsame Rolle des Vasokonstriktors für diesen Teilfaktor der anästhesierenden Wirksamkeit beweist.

4.) Latenz der Analgesie und der Anästhesiesymptome

Lösung	N	min
Lidocain 2% + Adrenalin 3.33 µg/ml	15	4.1
Propitocain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	16	4.8
Hostacain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	16	4.1
Hostacain 3% + Arterenol 40.0 µg/ml	21	3.7

Tab. 8. Durchschnittliche Latenzzeit der Betäubung der Zahnpulpa in Minuten.

Lösung	N	sec
Lidocain 2% + Adrenalin 3.33 µg/ml	15	43
Propitocain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	16	58
Hostacain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	16	55
Hostacain 3% + Arterenol 40.0 µg/ml	21	52

Tab. 9. Durchschnittliche Latenzzeit der subjektiven Kennzeichen der Weichteilbetäubung in Sekunden.

Die Unterschiede sowohl der Analgesielatenz als auch der subjektiven Anzeichen der Weichteilbetäubung sind nicht statistisch signifikant (P größer als o,o5). Augenscheinlich muß die Stichprobe mit einer größeren Anzahl von Versuchspersonen vorgenommen werden, um etwaige Abweichungen der Betäubungsgeschwindigkeit neuzeitlicher Lokalanästhetika erfassen zu können. GOLDMAN und GRAY (1963) konnten trotz der zahlreichen Unterlagen keine medikamentös bedingten Schwankungen des Analgesieeintrittes zwischen 2% und 3% Propitocain (Adrenalin 1:2oo ooo, 1:3oo ooo) sowie Lidocain 2% / Adrenalin 1:8o ooo analysieren. Anderseits bekräftigt der eigene Befund die Ansicht verschiedener Autoren (SHERMAN, FIASCONARO und CHILTON (1954), EPSTEIN und CHILTON (1959)), daß die Wartezeit mehr von der anatomischen Situation als den jeweiligen betäubenden Präparaten abhängt. In der vorliegenden Untersuchung wurden alle vier Lösungen an ein und derselben Versuchsperson bei identischem Wirkungsbereich angewendet.
Folgende Faktoren beeinflussen nach BONICA (1957) die Latenzzeit:

a) Anästhetische Aktivität,
b) Konzentration und Gesamtdosis der injizierten Lösung,
c) Entfernung zwischen Applikationsort und Wirkungsbereich,
d) Durchdringbarkeit der Gewebe zwischen diesen beiden Regionen,
e) Diffusionsvermögen der Verbindung.

Die durchschnittlich längere Analgesielatenz von Xylonest 3o darf nicht überbewertet werden, da sie auf einen exzentrischen Einzelwert von 14 min zurückzuführen ist. Wird dieser Betrag vernachlässigt, so ergibt sich eine mittlere Wartezeit von nur 4,2 min. Xylonest 3o besaß die größte individuelle Streuung mit einer Standardabweichung von 2,81 min. Die Prozentzahlen der Fälle, bei denen innerhalb von 5 min (nach KRAMER (1958)) Reizunempfindlichkeit eintrat, lauten folgendermaßen:

Lidocain	2% / Adr.	3,33 µg/ml:	86,7%
Propitocain	3% / Adr.	3,33 µg/ml:	75,o%
Hostacain	3% / Adr.	3,33 µg/ml:	87,5%
Hostacain	3% / Art.	4o,o µg/ml:	9o,5%

Die geforderte minimale Wartezeit von etwa 2 min ist durch k ne der vier getesteten Lösungen (1 ml) sichergestellt. Die genannten Latenzzeiten der Analgesie können nicht direkt auf klinische Verhältnisse übertragen werden, da therapeutische Eingriffe mit einem niedrigen elektrischen Reizschwellenäquivalent (siehe SCHÜLE (1952)), z.B. Extraktionen, bereits früher möglich sind und häufig höhere Lösungsmengen (1,5 - 2 ml) injiziert werden. Die gezeigten Intervalle vermitteln jedoch einen zuverlässigen Anhaltspunkt für den schmerzfreien Beginn pulpachirurgischer Maßnahmen oder umfangreicher Zahnpräparationen in unmittelbarer Nähe des Zahnmarkes.

5.) Initialschmerz

Lösung	Prozentuale Verteilung		
	A	B	C
Lidocain 2% + Adrenalin 3.33 µg/ml	58.3	37.5	4.2
Propitocain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	29.2	45.8	25.0
Hostacain 3% + Adrenalin 3.33 µg/ml	4.2	16.6	79.2
Hostacain 3% + Arterenol 40.0 µg/ml	12.5	12.5	75.0

Tab. 1o. Prozentuale Häufigkeit der drei Intensitätsgrade des Einspritzschmerzes bei der Infiltrationsanästhesie.
A = geringgradig, B = mittelgradig, C = hochgradig

Die tabellarische Darstellung der im Doppelblindversuch gewonnenen Befunde zeigt eine auffallende Häufung des Initialschmerzes bei Verwendung von Hostacain. MUTH (1963) konnte ebenfalls im Rahmen eines Doppelblindversuches den Einspritzschmerz bei Hostacain häufiger feststellen als bei Xylocain. Die Probanden schilderten insbesondere zu Beginn des Einspritzens der anästhesierenden Lösung eine brennende oder stechende Empfindung. Schmerzfreie Infiltrationen gelangen überwiegend mit Lidocain 2% / Adrenalin 1:3oo ooo, wobei mehrfach nur ein Druckgefühl beschrieben wurde. Propitocain nimmt eine Mittelstellung zwischen Lidocain und Hostacain ein. Nach GOLDMAN und GRAY (1963) übertraf Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo die adrenalinreicheren Vergleichslösungen Propitocain 2% / Adrenalin 1:2oo ooo und Lidocain 2% / Adrenalin 1:8o ooo durch ein Mindestmaß an Beschwerden während der Lösungsabgabe. Die genannten Verfasser nehmen daher an, daß der Injektionsschmerz einiger Lösungen ischämischen Ursprungs sei.

FISCHER (1955) ist der Ansicht, daß der Einspritzschmerz auch psychisch begründet sein kann und im wesentlichen von folgenden Faktoren beeinflußt werde: Gewebszustand, Spannung oder lockeres Gewebe, Temperatur der Lösung, Tempo der Injektion. Im Oberkiefer bleibt kein Zahn mit Sicherheit an der Oberfläche der Alveole frei von Muskelgewebe. Eine einwandfreie Injektionstechnik (Plexusanästhesie) wird in diesem Bereich durch die Möglichkeit einer schädigenden Infiltration von Muskulatur erschwert.

In der jetzigen Studie wurde betont schnell injiziert (1 ml/2o sec), um Unterschiede der Präparate stärker hervorzuheben und die subjektive Einstufung der Empfindungen zu erleichtern. Für die Praxis empfiehlt es sich, pro Kubikzentimeter betäubender Lösung 1 Minute Zeit zur Einspritzung aufzuwenden (nach FISCHER (1955)). Eine zu schnell ausgeführte Injektion steigert die allgemeine und lokale Toxizität, ohne die Wartezeit deutlich zu verkürzen.

6.) Graphische Gesamtdarstellung

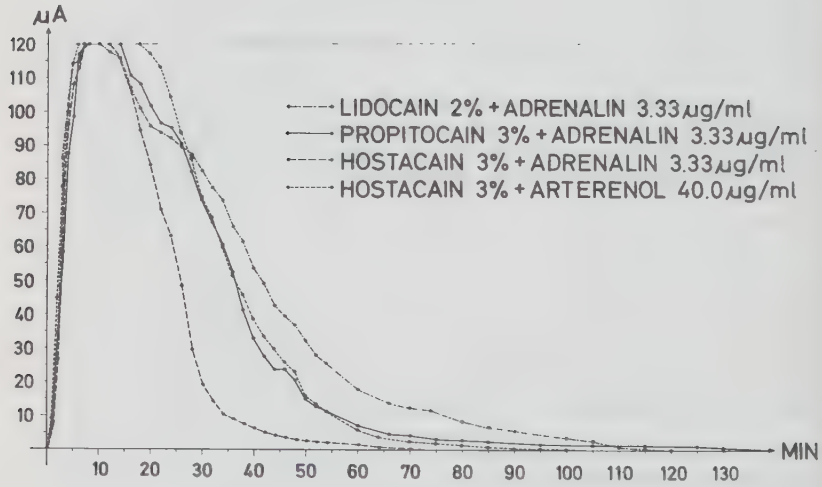

Abb. 8. Gesamtdarstellung der Mittelwertskurven.

Die graphische Darstellung des durchschnittlichen Anstiegs der Reizschwelle über den Basiswert beabsichtigt keine Aussage hinsichtlich der Tiefenwirkung (siehe Analgesiefrequenz S. 95), sondern soll die wechselnde Geschwindigkeit des Wirkungsablaufes der Versuchslösungen und damit die Eignung als kurz- bzw. langwirkendes Präparat verdeutlichen. Die Fläche unterhalb der einzelnen Mittelwertskurven illustriert zusammenfassend den verschiedenartigen An- bzw. Hypalgesieumfang der geprüften Lokalanästhetika, welcher durch die Dimension Mikroampère · Zeit bestimmt wird (nach FELDMANN und NORDENRAM (1959)).

Beim Vergleich der Kombinationen mit übereinstimmenden Adrenalingehalt sind folgende Merkmale festzustellen:

1.) Die Reizschwellenerhöhung nach Injektion von Hostacain erreicht den geringsten Umfang. Hostacain zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungsabfall aus und ist besonders für kurzzeitige Eingriffe indiziert.
2.) Im Gegensatz dazu entwickelt Lidocain den größten An- bzw. Hypalgesieumfang mit einer nur zögernd und allmählich abklingenden Reizschwellenerhöhung. Durch den Kurvenverlauf wird die Eignung von Lidocain für eine langzeitige örtliche Betäubung angedeutet.
3.) Propitocain zeigt eher Lidocaincharakter, obwohl die Periode der Hypalgesie gegenüber Lidocain verkürzt ist. Diese Abweichung kann durch eine etwas schnellere Elimination von Propitocain infolge unterschiedlicher Diffusion oder fermentativer Spaltung bedingt sein, wenn eine im Vergleich zu Lidocain geringere gefäßerweiternde Wirkung angenommen wird (nach ÅSTRÖM und PERSSON (1961)).

Die im Vergleich zu Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo beträchtliche Steigerung des An- bzw. Hypalgesieumfanges bei Hostacain forte (Arterenol 1:25 ooo) erläutert nochmals die große Bedeutung des Vasokonstriktors für die Infiltrationsanästhesie im Kieferbereich (siehe Diskussion S. 96). Trotz des konzentrierten Arterenolzusatzes bleibt der für Hostacain typische schnelle Wirkungsabfall erhalten.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Im Doppelblindversuch wurde die anästhesierende Wirksamkeit folgender Betäubungsmittel bei dentaler Plexusanästhesie am Menschen geprüft:

1.) Lidocain 2% / Adrenalin 1:3oo ooo
2.) Propitocain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo (Xylonest 3o)
3.) Hostacain 3% / Adrenalin 1:3oo ooo
4.) Hostacain 3% / Arterenol 1: 25 ooo (Hostacain forte).

Die Untersuchung erfaßt 96 Infiltrationsanästhesien von 24 Versuchspersonen, wobei die vier verschiedenen Lösungen an jedem Probanden getestet worden sind. Die medikamentös bedingte Änderung der elektrischen Reizschwelle von Oberkieferzähnen wurde durch variierbare Gleichstromimpulse verfolgt und gleichzeitig die Weichteilbetäubung durch extraorale Nadelstichproben bestimmt. Die Messungen gestatten eine Analyse der verschiedenen Komponenten des Begriffes "anästhesierende Wirksamkeit". Die errechneten Durchschnittszahlen und Häufigkeiten wurden statistisch bearbeitet. Die Mittelwertskurven der Reizschwellenänderungen veranschaulichen den Wirkungsablauf und An- bzw. Hypalgesieumfang der Einzelpräparate. Aus den Resultaten ergeben sich für die klinische Anwendung folgende Schlußfolgerungen:

1.) Hostacain 3% / Arterenol 1:25 ooo eignet sich infolge der hohen Analgesiefrequenz (fast 9o%), der vorzüglichen Analgesieausbreitung (ca. 95%) sowie der zuverlässigen Dauer der Analgesie der Zahnpulpa (2o min in 9o% der Fälle) am besten als "Kurzzeitanästhetikum".

2.) Beide Hostacainlösungen bewirken eine Weichteilbetäubung, die statistisch signifikant kürzer ist als diejenige von Lidocain bzw. Propitocain.

3.) Die Senkung des Adrenalingehaltes auf eine Konzentration von 3,33 µg/ml beeinträchtigt sowohl bei Lidocain als auch bei Propitocain bzw. Hostacain die lokalanästhesierende Wirksamkeit. Die Indikationsstellung muß die niedrige Analgesiefrequenz (ca. 6o-7o%), die kurze Wirkungsdauer (2o min in 5o-75% der Fälle) und geringere Ausbreitungsfähigkeit (6o-75%) berücksichtigen.

4.) Zwischen der lokalanästhesierenden Wirksamkeit von Propitocain 3% und Lidocain 2% konnte bei identischem Vasokonstriktorzusatz kein statistisch gesicherter Unterschied nachgewiesen werden.

5.) Die Infiltration der Hostacainpräparate war häufiger von schmerzhaften Empfindungen begleitet als diejenige der Lidocain- bzw. Propitocainlösungen.

Die erhobenen Befunde bilden die Bewertungsgrundlage für e i n e wesentliche Eigenschaft örtlicher Betäubungsmittel. Die klinische Eignung kann nur unter Einbeziehung weiterer Merkmale, z.B. der Gewebsverträglichkeit und Toxizität, beurteilt werden.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Adler, P. und B. Kelentey: Über die Testung neuer Lokalanästhetica.
Dtsch.zahnärztl.Z. 2o, 144 (1965)

Andrews, H.L. und W. Workman: Pain threshold measurements in the dog.
J.Pharmacol.exp.Ther. 73, 99 (1941)

Åström, A. und N.H. Persson: Some pharmacological properties of o-methyl- α-propylaminopropionanilide, a new local anaesthetic.
Brit.J.Pharmacol., 16, 32 (1961)

Bauer, H.-J.: Klinische Erfahrungen mit Hostacain-N-Arterenol.
Dtsch.Zahnärztebl. 1o, 781 (1956)

Beecher, H.K.: Experimental pharmacology and measurement of the subjective response.
Science 116, 157 (1952)

Beecher, H.K.: The measurement of pain.
Pharmacol.Rev. 9, 59 (1957)

Bennett, A.L., J.C. Wagner und A.R.McIntyre: The determination of local anesthetic-potency by observation of nerve action-potentials.
J.Pharmacol.exp.Ther. 75, 125 (1942)

Berling, C.: Carbocain in local anaesthesia in the oral cavity.
Odont. Revy 9, 254 (1958)

Berling, C. und G. Björlin: Oxyprocain forte - a new local anesthetic.
Odont.Revy 6, 361 (1955)

Berling, C. und H. Björn: Noradrenalin (norexadrin) som vasokonstringens vid xylocainanästesi i tandläkarpraxis.
Odont.Revy 2, 153 (1951)

Berling, C. und H. Björn: Hyaluronidas vid dental plexusanestesi.
Odont.Revy 5, 33 (1954)

Berling, C. und H. Björn: L 67 - ett nytt lokalbedövningsmedel av anilidtyp.
Sverig.Tandläk.-Förb.Tidn. 52, 511 (196o)

Berling, C. und H. Björn: L 67 - ein neues Lokalbetäubungsmittel vom Anilidtyp.
Dtsch.zahnärztl.Z. 16, 1497 (1961)

Bernhardt, H. und R. Martin: Kann die Wirksamkeit von Analgetika durch vergleichende elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn bestimmt werden?
Stoma (Heidelb.) 17, 17o (1964)

Bianchi, C.: A simple new quantitative method for testing local anaesthetics.
Brit.J.Pharmacol. 11, 1o4 (1956)

Bichlmayr, A.: Meine Erfahrungen mit Xylocain.
Zahnärztl.Welt 6, 354 (1951)

Bichlmayr, A.: Beobachtungen über Hostacain-Spezial und Xylocain-Spezial.
Dtsch.Zahnärztebl. 11, 423 (1957)

Bichlmayr, A.: Zur Wirkungstiefe einiger Injektionsmittel.
Dtsch.Zahnärztebl. 14, 15 (196o)

Bieter, R.N., R.W. Cunningham, O. Lenz und J.J. McNearney: Threshold anesthetic and lethal concentrations of certain spinal anesthetics in the rabbit.
J.Pharmacol.exp.Ther. 57, 221 (1936)

Birkenhauer, H.: Über die Reizzeitstromkurven der gesunden Zahnpulpa.
Dtsch.zahnärztl.Z. 5, 1346 (195o)

Björlin, G.: The influence of local anaesthetics on living tissue in white rat.
Odont.Revy 5, Suppl. 2 (1954)

Björlin, G.: Some trials with baycain for dental plexus anaesthesia.
Odont.Revy 14, 32 (1963)

Björlin, G. und P.-A. Persson: Effekten av tandkirurgiska ingrepp på sensibiliteten hos angränsande tänder.
Odont.Revy 4, 324 (1953)

Björn, H.: Electrical excitation of teeth and its application to dentistry.
Svensk tandläk.-T. 39, Suppl. (1946)

Björn, H.: Studies on local anesthetics. I. The determination of the efficiency of dental local anesthetics.
Svensk tandläk.-T. 4o, 771 (1947)

Björn, H.: A survey of recently introduced drugs for local anaesthesia.
Odont.Revy 7, 3o5 (1956a)

Björn, H.: Lokalanestetiska nyheter. En litteraturöversikt.
Odont.T. 64, 339 (1956b)

Björn, H. und S. Huldt: Studies on local anesthetics. IV. The efficiency of xylocaine as a dental terminal anesthetic compared to that of procaine.
Svensk tandläk.-T. 4o, 831 (1947)

Björn, H. und S. Huldt: Xylokain som dentalt terminalanestetikum. En jämförelse med prokain.
Svenska Läk.-Tidn. 45, 242 (1948)

Black, H.B.: Clinical comparison and evaluation of specific xylocaine hydrochloride and procaine hydrochloride solutions in mandibular block anesthesia.
J.dent.Res. 32, 541 (1953)

Blanke, K. und W. Thorey: Untersuchungen über das neue Lokalanaestheticum Xylocain (Vergleichende Betrachtungen der Lokalanaesthetica Xylocain, Novocain und Pantocain).
Anaesthesist 3, 122 (1954)

Block, K.L. und P. Riethe: Untersuchungen über Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn unter Wirkung analgetischer Substanzen.
Stoma (Heidelb.) 15, 248 (1962)

Bonica, J.J.: Clinical investigation of local anesthetics.
Anesthesiology 18, 11o (1957)

Boréus, L.-O, F. Sandberg und E. Ågren: Experimental and clinical studies on the synergism and antagonism of oral analgesics.
Acta odont.scand. 13, 219 (1955)

Born, H. und R. Rottke: Ergebnisse experimenteller und klinischer Untersuchungen mit Hostacain "Spezial". Dtsch.Zahnärztebl. 10, 863 (1956)

Brashear, A.D.: Innervation of the teeth. J.Amer.dent.Ass. 23, 662 (1936)

Braun, H.: Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. Johann Ambrosius Barth, Leipzig (1914)

Brown, T.G. und F.P. Luduena: Penetrance of local anesthetics. Anesthesiology 14, 555 (1953)

Brynolf, I.: An investigation on the effect of 2 proc. procaine-adrenaline solutions with varying pH and salt content. Svensk tandläk.-T. 40, 868 (1947)

Bülbring, E. und I. Wajda: Biological comparison of local anaesthetics. J.Pharmacol.exp.Ther. 85, 78 (1945)

Burrill, D.Y.: Pulp testing by determination of fusion frequency. J.dent.Res. 41, 437 (1962)

Burrill, D.Y., F.R. Goetzl und A.C. Ivy: The pain threshold raising effects of amphetamine. J.dent.Res. 23, 337 (1944)

Carnegie, D.M. und A.J.H. Hewer: Clinical trial of xylocaine in local anaesthesia. Lancet 259, 12 (1950)

Chance, M.R.A. und H. Lobstein: The value of the guinea-pig corneal reflex for tests of surface anaesthesia. J.Pharmacol.exp.Ther. 82, 203 (1944)

Christensen, G.: A clinical evaluation of ubacaine in oral surgery. Oral Surg. 9, 540 (1956)

Cowan, A.: A clinical evaluation of xylocaine anesthesia. J.dent.Res. 35, 824 (1956)

Cowan, A.: Clinical evaluation of a new anesthetic agent, L 67. J.dent.Res. 41, 427 (1962)

Crawford, O.B.: Comparative qualities of three new local anesthetic drugs: Xylocaine, cyclaine, and pravocaine.
Anesthesiology 14, 278 (1953)

D'Amour, F.E. und D.L. Smith: A method for determining loss of pain sensation.
J.Pharmacol.exp.Ther. 72, 74 (1941)

von Dardel, O. und O. Lindahl: A method for comparing the effectiveness of local anaesthetics.
Acta anaesth.scand. 6, 185 (1962)

Daum, Y.: L 67 - Untersuchungen über ein neues Lokalanaesthetikum.
Med.Diss. Bern 1963

Dausch, H.: Die Vitalitätsprüfung der Zahnpulpa, vergleichende klinische und histologische Untersuchungen.
Dtsch.Zahnärztebl. 11, 152 (1957)

Dhunér, K.G., S. Edshage und A. Wilhelm: Ninhydrin test - an objective method for testing local anaesthetic drugs.
Acta anaesth.scand. 4, 189 (1960)

Dhunér, K.G., O. Oljelund und G. Aagesen: Carbocain — d, l-N-methyl pipecolic acid 2,6-dimethyl-anilide — a new local anesthetic agent.
Acta chir.scand. 112, 350 (1956)

Dubin, N.L. und L.M. Foner: Xylocaine. A report of 3,000 clinical cases.
Oral Surg. 5, 403 (1952)

Eddy, N.B.: Studies of morphine, codeine and their derivatives. I. General methods.
J.Pharmacol.exp.Ther. 45, 339 (1932)

Eddy, N.B. und D. Leimbach: Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines.
J.Pharmacol.exp.Ther. 107, 385 (1953)

Edlund, T. und S. Wiedling: Försök med ett nytt dentalt lokalanestetikum, ω-N-butylaminoacet-2-metyl-6-kloranilid.
Odont.T. 62, 498 (1954)

Ekmanner, S.: En undersökning över förhållandet mellan elektrisk stimulering och klinisk testning av tänderna i underkäken vid blockad av nervus mandibularis.
Svensk tandläk.-T. 42, 303 (1949)

Ekmanner, S. und H. Persson: Noradrenalin som vasokonstriktor i xylocain.
Svensk tandläk.-T. 44, 451 (1951)

Emslie, R.D. und R. Goulding: A trial of a local anaesthetic - hydroxyprocaine.
Brit.dent.J. 98, 202 (1955)

Engelter, A., H. Harnisch und R. Martin: Zur Methodik der Prüfung der Wirksamkeit von Lokalanästhetika und Analgetika durch elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn.
Stoma (Heidelb.) 8, 37 (1955)

Epstein, S. und N.W. Chilton: The clinical effectiveness of certain local anesthetics in dental procedures.
Oral Surg. 12, 93 (1959)

Eriksson, E.: L 67 - experimental evaluation of a new local anaesthetic in man.
Acta anaesth.scand. 5, 191 (1961)

Eriksson, E. und T. Gordh: Clinical trials of a new local anaesthetic.
Acta anaesth.scand.Suppl.II/2, 81 (1959)

Everett, F.G.: A comparison of depth of anesthesia and toxicity of two and four per cent procaine hydrochloride solution.
J.dent.Res. 28, 204 (1949)

Evers, H.: Einige Gesichtspunkte über kurzwirkende Lokalanästhetika.
Zahnärztl.Prax. 15, 197 (1964)

Farrell, T.H.: A preliminary investigation into the electrical properties of human teeth.
Brit.dent.J. 104, 353 (1958)

Feldmann, G. und Å. Nordenram: Carbocainets och lidocainets anästetiska effekt.
Svensk.tandläk.-T. 52, 531 (1959)

Fiasconaro, J.E., H. Sherman und H. Grundfest: Determination of clinical dental local anesthesia by electrical stimulation and digital plethysmography.
J.Amer.dent.Ass. 54, 33 (1957)

Fischer, G.: Xylocain, das neue Lokalanästhetikum, eine Spitzenleistung der Pharmazeutischen Industrie.
Dtsch.zahnärztl.Z. 6, 173 (1951a)

Fischer, G.: Xylocain, ein neues Lokalanästhetikum.
Zahnärztl.Mitt. 39, 391 (1951b)

Fischer, G.: Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde.
Johann Ambrosius Barth, Leipzig (1955)

Fisher, A.K., E.R. Schumacher, N.P. Robinson und G.P. Sharbondy: Effects of dental drugs and materials on the rate of oxygen consumption in bovine dental pulp.
J.dent.Res. 36, 447 (1957)

Fleisch, A. und M. Dolivo: Auswertung der Analgetica im Tierversuch.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 11, 3o5 (1953)

Flodmark, S. und T. Wramner: Zitiert n. Beecher
Pharmacol.Rev. 9, 59 (1957)

Frank, H.: Vergleichende Untersuchungen über moderne Localanästhetica.
Dtsch.zahnärztl.Z. 9, 12o9 (1954)

Freund, H.: Zur Pharmakologie der Schmerzstillung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 18o, 2o9 (1936)

Friend, F.J. und S.C. Harris: The effect of adrenalectomy on morphine analgesia in rats.
J.Pharmacol.exp.Ther. 93, 161 (1948)

Gärtner, F.: Zur Diskussion: Erfahrungen mit Hostacain.
Dtsch.zahnärztl.Z. 1o, 1o53 (1955a)

Gärtner, F.: Klinische Erfahrungen mit Hostacain "spezial". Dtsch.Zahnärztebl. 9, 8o8 (1955b)

Gärtner, F.: Erfahrungen mit Hostacain. Dtsch.zahnärztl.Z. 11, 455 (1956)

Geddes, I.C.: Studies with local anaesthetics. Brit.J.Anaesth. 27, 6o9 (1955)

Geffert, R.: Über Schwierigkeiten der Objektivierung analgetischer Wirkungen am Menschen. Münch.med.Wschr. 1o1, 2355 (1959)

Gerstmann, W.: Klinische Erfahrungen mit Lidocaton. Zahnärztl.Rdsch. 63, 678 (1954)

Goetzl, F.R., D.Y. Burrill und A.C. Ivy: A critical analysis of algesimetric methods with suggestions for a useful procedure. Quart.Bull.Northw.Univ.med.Sch. 17, 28o (1943)

Goldberg, L.: Quantitative studies on alcohol tolerance in man. Acta physiol.scand. 5, Suppl. 16 (1943)

Goldberg, L.: Studies on local anesthetics. III. Pharmacological properties of xylocaine. Svensk tandläk.-T. 4o, 819 (1947)

Goldberg, L.: Studies on local anesthetics. Pharmacological properties of homologues and isomeres of xylocain (alkyl amino-acyl derivatives). Acta physiol.scand. 18, 1 (1949)

Goldman, V. und W. Gray: A clinical trial of a new local analgesic agent. Brit.dent.J. 115, 59 (1963)

Goldscheider, A.: Zitiert n. Beecher Pharmacol.Rev. 9, 59 (1957)

Gordh, T.: Kliniska erfarenheter med xylocain - ett nytt lokalanestetikum. Svenska Läk.-Tidn. 45, 116 (1948)

Gordh, T.: Xylocain - a new local analgesic. Anaesthesia 4, 4 (1949)

Gottwald, S.: Das Lokalanästhetikum "Carbocain". Dtsch.Stomat. 14, 582 (1964)

Grasser, H.: Bemerkungen zur Lokalanästhesie. Zahnärztl.Prax. 15, 85 (1964)

Grossman , R.C., B.F. Hattis und R.L. Ringel: Oral tactile experience. Arch.oral Biol. 1o, 691 (1965)

Gruber, L.W.: Preliminary report in the use of xylocaine as a local anesthetic in dentistry. J.dent.Res. 29, 137 (195o)

Gruber, L.W.: Further observations on xylocaine, an established anesthetic agent, in comparison to other "caines". Acta anaesth. scand. Suppl. 7 (1961)

Grünthal, E.: Ueber messende Untersuchungen der Wirkung antineuralgischer Präparate auf das Hautsinnesorgan beim Menschen. Schweiz.med.Wschr. 71, 689 (1941)

Grützner, P.: Ueber die chemische Reizung sensibler Nerven. Pflügers Arch.ges.Physiol. 58, 69 (1894)

Gustloff, T.: Hostacain als tief wirksames und kreislaufschonendes Lokalanästhetikum. Dtsch.Zahnärztebl. 9, 42 (1955)

Haas, H., E. Hohagen und G. Kollmannsperger: Vergleichende Untersuchungen mit Analgeticis. Arzneimittel-Forsch. 3, 238 (1953)

Haffner, F.: Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel. Dtsch.med.Wschr. 55, 731 (1929)

Hallén, L.G.: Xylocain contra procain. Svenska Läk.-Tidn. 46, 1984 (1949)

Hardy, J.D., H.G. Wolff und H. Goodell: Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: Observations on spatial summation of pain. J.clin.Invest. 19, 649 (194o)

Hardy, J.D., H.G. Wolff und H. Goodell: Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia.
J.clin.Invest. 29, 115 (1950)

Hardy, J.D., H.G. Wolff und H. Goodell: Studies on pain: Measurements of aching pain threshold and discrimination of differences in intensity of aching pain.
J.appl.Physiol.5, 247 (1952)

Harnisch, H.: Neue Spezialpräparate zur Lokalanaesthesie (Xylocain und ABC-Bayer) in der Zahnheilkunde.
Zahnärztl.Welt 6, 362 (1951)

Harnisch, H.: Das Lokalanästhetikum Hostacain in Experiment und Klinik.
Dtsch.zahnärztl.Z. 8, 1224 (1953)

Harnisch, H.: Die Bedeutung des pH-Wertes für die Wirksamkeit lokalanästhetischer Lösungen.
Dtsch.zahnärztl.Z. 11, 328 (1956a)

Harnisch, H.: Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit verschiedener Stoffe mit analgetischem Effekt.
Zahnärztl.Rdsch. 65, 137 (1956b)

Harnisch, H.: Augenblicklicher Stand der zahnärztlichen Lokalanästhesie.
Zahnärztl.Prax. 15, 137 (1964)

Harnisch, H. und E. Mössinger: Lokalanaesthetika im Quaddelversuch.
Zahnärztl.Rdsch. 62, 256 (1953)

Harris, S.C.: Problems of experimental algesimetry and a comment on the tooth pulp method.
J.chron.Dis. 4,52 (1956)

Harris, S.C. und L.E. Blockus: The reliability and validity of tooth pulp algesimetry.
J.Pharmacol.exp.Ther. 104, 135 (1952)

Harris, S.C. und N.E. Brandel: The tooth pulp as an algesimetry site.
J.dent.Res. 29, 68 (1950)

Harris, S.C. und R.C. Worley: Analgesic properties of xylopropamine.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 95, 212 (1957)

Harris, S.C. und R.C. Worley: Comparative local anesthetic potencies of lidocaine and metabutoxycaine.
J.Amer.dent.Ass. 57, 66 (1958)

Harris, S.C. und R.C. Worley: The relative local anesthetic potencies of procaine, oracaine, kincaine, and xylocaine.
J.dent.Res. 38, 477 (1959)

Hattyasy, D. und A. Törteli: Über die individuelle Wirkung verschiedener Novocain-Adrenalin-Lösungen.
Öst.Z.Stomat. 52, 632 (1955)

Haugen, F.P. und R. Melzack: The effects of nitrous oxide on responses evoked in the brain stem by tooth stimulation.
Anesthesiology 18, 183 (1957)

Hauser, P.: Erfahrungen mit Hostacain.
Dtsch.zahnärztl.Z. 10, 1492 (1955)

Haussmann, H.: Selbstverletzungen der Lippen und Wangen nach Anästhesie.
Quintess.zahnärztl.Lit. 14, 17 (1963)

Hector, G.A.: Controlled rapid termination of anesthesia after dental procedures: Use of hyaluronidase, preliminary report.
Dent.Dig. 62, 122 (1956)

Heinroth, H.: Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 116, 245 (1926)

Henn, F.: Determination of the toxicological and pharmacological properties of carbocaine, lidocaine and procaine by means of simultaneous experiments.
Acta anaesth.scand. 4, 125 (1960)

Herget, H.: Erfahrungen mit Hostacain "Spezial" in der freien Praxis.
Zahnärztl.Welt 11/57, 134 (1956)

Herget, H.: Über die Anwendung von Hostacain N-Arterenol bei gesunden und an Allgemeinerkrankungen leidenden Patienten in der zahnärztlichen Praxis.
Dtsch.Zahnärztebl. 11, 52 (1957)

Herr, F.: Zur Frage der Standardisierung der Prüfung von Lokalanästhetica.
Arzneimittel-Forsch. 8, 137 (1958)

Herr, F., M. Nyiri und G. Pataky: Messung der Leitungs- und Infiltrationsanästhesie an Ratten mit einer neuen Methode.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 217, 2o7 (1953)

Hesse, E.: Zur biologischen Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 158, 233 (193o)

Hesse, E. und H. Reichelt: Zur Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 169, 453 (1933)

Hildebrandt, F.: Die Prüfung der Analgetica im Tierexperiment mittels einer neuen Methode.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 174, 4o5 (1934)

Hill, H.E., H.G. Flanary, C.H. Kornetsky und A. Wikler: Relationship of electrically induced pain to the amperage and the wattage of shock stimuli.
J.clin.Invest. 31, 464 (1952)

Hogeman , K.-E.: Surgical-orthopaedic correction of mandibular protrusion.
Acta chir.scand.Suppl. 159 (1951)

Hohlfeld, R.A.: Klinische und tierexperimentelle Vergleichsversuche mit "Xylocain" und "Melaesthin".
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 67, 23o (1957)

Holler, W.: Klinische und pharmakologische Untersuchungen über das Anästhetikum Xylocain.
Zahnärztl.Welt 6, 237 (1951)

Holler, W.: Probleme der modernen Anaesthesie.
Zahnärztl.Rdsch. 63, 154 (1954)

Hollinger, N.: Beiträge zur analgetischen Wirkung des Pyramidons.
Med.Diss. Hamburg 1948

Holtz, P.: Arterenol.
Pharmazie 5, 49 (1950)

Huldt, S.: Factors influencing the efficiency of dental local anaesthetics in man.
Acta odont.scand. 11, Suppl. 13 (1953)

Huldt, S.: Premedication with hexobarbital in dental local anesthesia.
Acta odont.scand. 15, 327 (1958)

Keidel, W.D.: Zitiert n. Spreng und Ichioka
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279, 121 (1964)

Keil, W., R. Muschaweck und H. Schmitz: Die lokalanaesthetische Wirkung einiger para-Aminosalicyl-säureester.
Arzneimittel-Forsch. 3, 612 (1953)

Kiessig, H.-J. und G. Orzechowski: Untersuchungen über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica. VIII. Über die Beeinflussung der Schmerzempfindlichkeit durch Sympathicomimetica.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 197, 391 (1941)

Klasen, E.: Praxisbeobachtungen über die Schnelligkeit des Anaesthesieeintrittes nach Hostacain "forte".
Dtsch.Zahnärztebl. 17, 5 (1963)

Klinger, J.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Anästhetikum Xylocitin-Naumburg.
Dtsch.Stomat. 6, 722 (1956)

Knolle, G.: Schleimhautläsionen an der Unterlippe nach Lokalanästhesie.
Dtsch.zahnärztl.Z. 21, 139 (1966)

Knowlton, G.C. und E.G. Gross: A method for studying the analgetic effect of drugs in animals.
J.Pharmacol.exp.Ther. 78, 93 (1943)

Körber, E.: Der zeitliche Behandlungsablauf bei prothetischen Arbeitsgängen (Ein Beitrag zur Rationalisierung in der zahnärztlichen Praxis).
Dtsch.zahnärztl.Z. 21, 444 (1966)

Koll, W. und H. Reffert: Eine neue Methode zur Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch. Versuche mit Morphin und einigen Morphinderivaten am Hund.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 190, 687 (1938).

Kozam, G. und G.W. Burnett: The effect of local anesthetics on the respiration of dental pulp.
Oral Surg. 13, 229 (1960)

Kramer, W.S.: A comparative clinical evaluation of some commonly used local anesthetic compounds.
J.Amer.dent.Ass. 56, 820 (1958)

Lazansky, J.P. und L. Robinson: A study of the effectiveness of xylocaine as a local anesthetic agent in dentistry.
Oral Surg. 2, 1286 (1949)

Lazarus, M.: Xylocain, ein neues Lokalanästhetikum.
Zahnärztl.Welt 5, 659 (1950)

Lebermann, F.: Beobachtungen bei chemischer Reizung der Haut.
Z.Biol. 75 (N.F. 57), 239 (1922)

Lee, R.E. und C.C. Pfeiffer: Influence of analgesics, dromoran, nisentil and morphine, on pain thresholds in man.
J.appl.Physiol. 4, 193 (1951)

Lendle, L. und J.E. Mohrmann: Ermittlung der Diffusionsgeschwindigkeit von lokalanaesthetisch wirkenden Stoffen mit Hilfe der "Austauschreaktion" im Schwimmversuch an Fischen.
Arzneimittel-Forsch. 5, 249 (1955)

Lentrodt, J.: Hostacain "Spezial" und Hostacain-N-Arterenol. Dtsch.Zahnärztebl. 12, 264 (1958)

Leser, A.J.: The effect of quantity on the intensity and duration of local anesthesia, determined by a new test. J.Pharmacol.exp.Ther. 68, 389 (194o)

Linder, A.: Statistische Methoden. Birkhäuser, Basel und Stuttgart (1964)

Lloyd, R.S. und J.O. Blythe: Clinical experiences with lidocaine as a local anesthetic. J.Amer.dent.Ass. 39, 296 (1949)

Lock, F., D. Vernino und M. Sadove: Mepivacaine HCl (carbocaine): A preliminary clinical study. J.oral Surg.Anesth. 19, 16 (1961)

Lozier, M.: The evaluation of xylocaine as a new local anesthetic. Oral Surg. 2, 146o (1949)

Luduena, F.P.: Local effect of various drugs on the duration of infiltration anesthesia produced by dental anesthetic solutions. J.dent.Res.36, 613 (1957)

Luduena, F.P. und J.O. Hoppe: Local anesthetic activity, toxicity and irritancy of 2-alkoxy analogs of procaine and tetracaine. J.Pharmacol.exp.Ther. 1o4, 4o (1952)

Macht, D.I., N.B. Herman und C.S. Levy: A quantitative study of the analgesia produced by opium alkaloids, individually and in combination with each other, in normal man. J.Pharmacol.exp.Ther. 8, 1 (1916)

Mårtensson, G.: Dental injuries following radical surgery on the maxillary sinus. Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 84 (195o)

Martin, E.G., C.M. Grace und J.H. McGuire: The influence of drugs on the human sensory threshold. J.Pharmacol.exp.Ther. 6, 527 (1915)

Martin, R.: Die Wirksamkeit moderner Lokalanästhetika, bestimmt durch elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn.
Dtsch.Zahnärztebl. 2o, 73 (1966)

Martin, R. und H. Schladen: Zur Bestimmung lokalanästhetischer Wirkungen durch elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn.
Dtsch.zahnärztl.Z. 1o, 1185 (1955)

Mayer, A.W.: Untersuchungen über die Verwendung neuer Anästhetika unter speziellen Voraussetzungen.
Dtsch.Zahnärztebl. 16, 639 (1962)

Mayer, G.J. und D. Wolfangel: Über Lokalanästhesie und Lokalanästhetikum Hostacain "Spezial".
Zahnärztl.Welt 58, 445 (1957)

McIntyre, A.R. und R.F. Sievers: The toxicity and anaesthetic potency of some alkoxy benzoates and related compounds.
J.Pharmacol.exp.Ther. 61, 1o7 (1937)

Meyer, F.: Für oder wider das Lidocain? Gedanken und klinische Beobachtungen unter besonderer Berücksichtigung des Xylestesins.
Dtsch.zahnärztl.Z. 12, 559 (1957)

Meyer, H.: Bißverletzungen nach Lokalanästhesie.
Zahnärztl.Prax. 12, 242 (1961)

Meyer, H.: Praxiserfahrungen mit neuem Lokalanästhetikum.
Zahnärztl.Prax. 15, 166 (1964)

Mommsen, J.: Beitrag zur Kenntnis von den Erregbarkeitsveränderungen der Nerven durch verschiedene Einflüsse, insbesondere durch "Gifte". I. Theil.
Virchows Arch.path.Anat. 83, 243 (1881)

Mongar, J.L.: A study of two methods for testing local anaesthetics in man.
Brit.J.Pharmacol. 1o, 24o (1955)

Monjé, M. und O. Ritter: Untersuchungen über die Bestimmung der Schmerzempfindlichkeit und ihrer Beeinflussung durch Medikamente.
Arzneimittel-Forsch. 9, 753 (1959)

Morgenroth, J. und S. Ginsberg: Ueber die Wirkung der China-Alkaloide auf die Cornea.
Berl.klin.Wschr. 49, 2183 (1912)

Müller, G.C.: Über unsere Erfahrungen mit Anaestheticum lidocain.
Dtsch.Zahnärztebl. 9, 516 (1955)

Münch, J. und H. Schriever: Die Zähne als Sinneswerkzeug.
Z.Biol. 91, 75 (1931)

Mumford, J.M. und I.C. Geddes: Planning of a clinical trial of local anaesthetics in dentistry.
Brit.dent.J. 98, 2oo (1955)

Mumford, J.M. und I.C. Geddes: Trial of carbocaine in conservative dentistry.
Brit.dent.J. 11o, 92 (1961)

Muth, R.O.: Klinische Erfahrung mit Xylocain beim Nervblock (Leitungsanaesthesie) des nerv. mandibularis.
Dtsch.Zahnärztebl. 15, 1o2 (1961)

Muth, R.O.: Vergleichende klinische Untersuchung zweier Lokalanaesthetika mit besonderer Berücksichtigung des Initialschmerzes.
Dtsch.Zahnärztebl. 17, 674 (1963)

Muth, R.O.: Betrachtung über das Präparationsanaesthetikum Xylonest 3o.
Dtsch.Zahnärztebl. 2o, 45 (1966)

Neumann, R.: Hostacain zur lokalen und Leitungsanaesthesie.
Zahnärztl.Rdsch. 62, 671 (1953)

Nieschulz, O., I. Hoffmann und K. Popendiker: Zur Pharmakologie des N-(4-(Phenoxy-methyl)-γ-phenyl-propyl)-morpholin eines Aminoäthers mit lokalanaesthetischer Wirkung.
Arzneimittel-Forsch. 8, 539 (1958)

Nocke, E.: Über Erfahrungen mit dem neuen Lokalanaesthetikum Hostacain.
Dtsch.Zahnärztebl. 8, 99 (1954)

Persson, H.: Kliniska försök med ett nytt lokalanestetikum, hostacain.
Sverig.Tandläk.-Förb.Tidn. 47, 34 (1955)

Petros, G.J. und J.A. Gibilisco: A method for determining the efficiency of local anesthesia.
J.dent.Res. 38, 348 (1959)

Pfeiffer, C.C., R.R. Sonnenschein, L. Glassman, E.H. Jenney und S. Bogolub: Experimental methods for studying analgesia.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 51, 21 (1948)

Pilz, W.: Über die anästhesierende Wirksamkeit einiger Lokalanästhetika und ihre Brauchbarkeit in der konservierenden Zahnheilkunde.
Dtsch.Stomat. 6, 529 (1956)

Régnier, J.: Zitiert n. Geddes
Brit.J.Anaesth. 27, 6o9 (1955)

Reither, W.: Die Gefahren der Rationalisierung bei der Herstellung moderner Teilprothesen.
Dtsch.zahnärztl.Z. 21, 463 (1966)

Rhode, H.: 24. Untersuchungen über lokalanästhetische Wirksamkeit bei Antipyreticis, Opiumalkaloiden und Salzen.
Arch.exp.Path.Pharmak. 91, 173 (1921)

Robertson, S., H. Goodell und H.G. Wolff: Headache. The teeth as a source of headache and other pain.
Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 57, 277 (1947)

Rose, C.L.: Zitiert n. Geddes
Brit.J.Anaesth. 27, 6o9 (1955)

Rost, A.: Klinische Untersuchungen über die Eignung von Hostacain "Spezial" in der konservierenden Zahnheilkunde.
Zahnärztl.Welt 59, 31 (1958)

Rost, A.: Klinische Erfahrungen mit Hostacain "forte" S.
Dtsch.Zahnärztebl. 16, 87 (1962)

Ruckstuhl, K.: Beitrag zur Pharmacodynamischen Pruefung der Analgetica.
Med.Diss. Bern 1939

Rud, J.: Local anesthetics. An electrophysiological investigation of local anesthesia of peripheral nerves, with special reference to xylocaine.
Acta physiol.scand. 51, Suppl. 178 (1961)

Schaefer, H.: Xylocain - Bericht über seine klinische Erprobung.
Zahnärztl.Rdsch. 60, 136 (1951)

Schlüter, H.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Kokain und des Novokain.
Klin.Mbl.Augenheilk. 45 (N.F. 4), 198 (1907)

Schmidt, J.L., F.C. McIntire, D.L. Martin, M.A. Hawthorne und R.K. Richards: The relationships among different in vivo properties of local anesthetics and toxicity to cell cultures in vitro.
Toxicol.appl.Pharmacol. 1, 454 (1959)

Schmitz, H.L. und A.S. Loevenhart: A study of two series of procaine derivatives with reference to the relationship between their pharmacological action and chemical constitution.
J.Pharmacol.exp.Ther. 24, 159 (1924)

A comparative study of the local anesthetic properties of p-amino benzoyl di-iso-propyl amino ethanol hydrochloride ("isocaine"), cocaine, procaine and butyn.
J.Pharmacol.exp.Ther. 24, 167 (1924)

Schön, F.: Über die lokale Schmerzausschaltung.
Zahnärztl.Prax. 12, 145 (1961)

Schröder, H.: Der Induktionsstrom als Diagnostikum in der zahnärztlichen Praxis.
Dtsch.Zahnheilk. in Vorträgen H.2, 3 (1907)

Schüle, H.: Klinisch-experimentelle Vergleichsuntersuchungen über die anästhesierende Wirksamkeit einiger neuerer Lokalanästhetika.
Dtsch.zahnärztl.Z. 7, 1376 (1952)

Schultz, W.: Ueber Mißerfolge bei der Lokalanästhesie in der konservierenden Zahnheilkunde.
Zahnärztl.Prax. 8, 1 (1957)

Shackell, L.F.: Zitiert n. Geddes
Brit.J.Anaesth. 27, 609 (1955)

Sherman, H., J.E. Fiasconaro und N.W. Chilton: A comparison of the clinical effectiveness of the higher potency local anesthetics in operative dentistry.
J.Amer.dent.Ass. 48, 151 (1954)

Sherman, H., J.E. Fiasconaro und H. Grundfest: Algesimetry via electrical stimulation and digital plethysmography.
Int.dent.J. 13, 601 (1963)

Shimizu, T.: Human tooth sensation elicited by electrical stimulation.
Kopie des Manuskriptes, freundlicherweise überreicht durch Herrn Dipl.-Ing. M. Spreng aus dem I. Physiologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg (1963).

Singer, H.: Ist Xylonest 3o wirklich ein Präparationsanästhetikum?
Zahnärztl.Welt 66, 512 (1965)

Sinha, H.K.: The local anaesthetic actions of certain pyrazoline and quinoline compounds.
J.Pharmacol.exp.Ther. 57, 199 (1936)

Soehring, K. und F. Becher: Ueber die Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch.
Arch.int.Pharmacodyn. 79, 45 (1949)

Sollmann, T.: Comparative activity of local anesthetics.
II. Paralysis of sensory nerve fibers.
J.Pharmacol.exp.Ther. 11, 1 (1918)

Comparison of activity of local anesthetics.
III. Anesthesia of frog-skin.
J.Pharmacol.exp.Ther. 11, 9 (1918)

Comparison of activity of local anesthetics.
IV. Anesthesia of rabbit's cornea.
J.Pharmacol.exp.Ther. 11, 17 (1918)

Sollmann, T.: Comparative efficiency of local anesthetics. V. Anesthesia of the human skin. General conclusions.
J.Pharmacol.exp.Ther. 11, 69 (1918)

Sonnabend, E.: Neue Lokalanaesthetica in Experiment und Klinik.
Dtsch.Zahnärztebl. 13, 241 (1959)

Sonnenschein, R.R., R. Jamison, L.J. Loveseth, W.H. Cassels und A.C. Ivy: A study on the mechanism of nitrous oxide analgesia.
J.appl.Physiol. 1, 254 (1948)

Spreng, M. und M. Ichioka: Langsame Rindenpotentiale bei Schmerzreizung am Menschen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 279, 121 (1964)

Starkenstein, E.: Zur Methodik der Prüfung schmerzstillender Mittel im Tierversuch.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 165, 325 (1932)

Stellmach, R., E. Schröder und K. Soehring: Über die Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch III.: Quantitative Auswertung von Lokalanalgetica am Hundeschädel.
Arch.int.Pharmacodyn. 89, 38o (1952)

Stern, R.: Neuritis als Folge von Injektionstraumen.
Zahnärztl.Rdsch. 37, 24o (1928)

Strand, H.A., F. Henninger und J.M. Dille: Evaluation of analgesic combinations for dental use.
J.Amer.dent.Ass. 56, 491 (1958)

Straßburg, M.: Kreislaufschonende Lokalanästhesie bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.
Dtsch.zahnärztl.Z. 14, 298 (1959)

Strauss, K.: Klinische Erfahrungen mit Hostacain "forte".
Dtsch.Zahnärztebl. 18, 329 (1964)

Stüben, J.: Experimentelle Untersuchungen über Eintritt, Tiefe und Ende der Wirkung bei einigen Lokalanästheticis.
Dtsch.zahnärztl.Z. 1o, 669 (1955)

Stüben, J.: Experimentelle Untersuchungen über Eintritt und Tiefe der Wirkung eines neuen Lokalanästhetikums (Hostacain "Spezial").
Dtsch.Zahnärztebl. 1o, 745 (1956)

Tainter, M.L., B.F. Tullar und F.P. Luduena: Levo-Arterenol.
Science 1o7, 39 (1948)

Tainter, M.L., G.D. Wessinger, N.Y. Rensselaer und J.W. Lee: New local anesthetic solutions containing propoxycaine.
J.Amer.dent.Ass. 51, 19 (1955)

Tatum, A.L.: Experimental infiltration anesthesia.
J.Pharmacol.exp.Ther. 42, 276 (1931)

Ther, L.: Über ein neues Leitungsanaesthetikum der "Nirvanin"-Reihe mit großer Entgiftungsgeschwindigkeit (Hostacain).
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 22o, 3oo (1953a)

Ther, L.: Zur Prüfung der lokalanaesthetischen Wirkung des Pantocain und des 4-n-Butylaminosalicylsäuredimethyl-aminoaethylesters im Tierversuch.
Arzneimittel-Forsch. 3, 345 (1953b)

Ther, L.: Schmerzbekämpfung einst und jetzt.
Zahnärztl.Welt 65, 436 (1964)

Ther, L.und H. Harnisch: Hostacain, ein Leitungsanaestheticum mit großer therapeutischer Breite.
Klin.Wschr. 31, 85o (1953)

Thexton, R., C. Wishart und W.P. Baxendine: Xylocaine: A clinical report.
Brit.dent.J. 88, 214 (195o)

Thiemann, A.: Ergebnisse der klinischen Anwendung des neuen Lokalanästhetikums HOSTACAIN.
Zahnärztl.Welt 9, 2 (1954)

Törteli, A., P. Papp und D. Hattyasy: Lokalanaesthesie mit Lidocain-Lösungen. Klinisch-experimenteller Bericht.
Dtsch.zahnärztl.Z. 2o, 131o (1965)

Topazian, R.G.: Pain thresholds and factors which modify them.
Oral Surg. 1o, 1192 (1957)

Tracksdorf, H.: Zur Diskussion: Erfahrungen mit Hostacain.
Dtsch.zahnärztl.Z. 1o, 1494 (1955a)

Tracksdorf, H.: Die Injektionsanästhesie bei der "Routineextraktion".
Dtsch.Zahnärztebl. 9, 9o (1955b)

Tracksdorf, H.: Vermeidung von Mißerfolgen bei Schmerzbekämpfungsmethoden.
Zahnärztl.Welt 11/57, 99 (1956)

Tschamer, H.: Das Lokalanaesthetikum Hostacain und die Grenzen seiner Anwendung.
Zahnärztl.Rdsch. 65, 412 (1956)

Tschamer, H. und H.R. Mühlemann; Die Rolle des Placebos bei der Beurteilung von Analgeticis durch elektrische Reizschwellenmessungen an der menschlichen Zahnpulpa.
Öst.Z.Stomat. 53, 313 (1956)

Tullar, P.E. und E.W. Roberts: Effectiveness of L-67 and lidocaine as block anesthetics.
J.dent.Res. 4o, 678 (1961)

Udén, E.: Procain-tetracain-corbasil, ett kombinationsanästetikum.
Svensk.tandläk.-T. 42, 79 (1949)

Ulfendahl, H.R.: Some pharmacological and toxicological properties of a new local anaesthetic, carbocain.
Acta anaesth.scand. 1, 81 (1957)

Voß, R.: Rationalisierung der Überkronung von Zähnen.
Dtsch.zahnärztl.Z. 21, 454 (1966)

Walter, H.-G.: Zur Frage der Anwendung des Hostacain-Spezial.
Dtsch.Zahnärztebl. 11, 8o (1957)

Wegmann, F.: "Fehldiagnosen".
Zahnärztl.Rdsch. 36, 639 (1927)

Weichold, F.: Klinische Erprobung von Xylonest 3o (L 67) unter Einschluß der Differential-Indikation gegenüber Xylocain.
Zahnärztl.Rdsch. 74, 251 (1965)

von Werz, R.: Uber die Chronaxie der sensiblen Nervenendigungen im Zahnbein.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 167, 191 (1932)

Wiedling, S.: Xylocain, ein interessantes Lokalanaestheticum.
Anaesthesist 1, 119 (1952)

Wiedling, S.: Aus der Pharmakologie des Lidocains.
Anaesthesist 8, 89 (1959)

Wikler, A.: Reactions of dogs without neocortex during cycles of addiction to morphine and methadone.
Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 67, 672 (1952)

Wilbrandt, W. und J.L. de la Cuadra: Die Prüfung der Lokalanaesthetica am peripheren Nervenstamm und der Mechanismus der Wirkungsverstärkung durch Coffein.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 5, 265 (1947)

Winder, C.V., C.C. Pfeiffer und G.L. Maison: The nociceptive contraction of the cutaneous muscle of the guinea pig as elicited by radiant heat. With observations on the mode of action of morphine.
Arch.int.Pharmacodyn. 72, 329 (1946)

Wirth, W. und R. Gösswald: Neuere Entwicklungen auf dem Gebiete der Lokalanaesthetika (Baycain).
Dtsch.zahnärztl.Z. 15, 1271 (1960)

Woolfe, G. und A.D. Macdonald: The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol).
J.Pharmacol.exp.Ther. 80, 300 (1944)

Zinner, D.D., J.M. Jablon, M. Sanders und M.S. Saslaw: Cytotoxic effect of dental local anesthetics on tissue culture.
J.dent.Res. 39, 226 (1960)

Ziskin, D.E. und A. Wald: Observations on electrical pulp testing.
J.dent.Res. 17, 79 (1938)

Ziskin, D.E. und E.V. Zegarelli: The pulp testing problem: The stimulus threshold of the dental pulp and the peridental membrane as indicated by electrical means.
J.Amer.dent.Ass. 32, 1439 (1945)

Zum Schluß der Dissertation möge es gestattet sein, Herrn Prof. Dr. Dr. H. Schüle für die Überlassung des Themas und die im Laufe der Arbeit in reichem Maße erteilten Ratschläge und Anregungen zu danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt für die großzügige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

L e b e n s l a u f

Am 11. März 1938 wurde ich in Nürnberg geboren als Sohn des Ingenieurs Josef Edenhofer und seiner Ehefrau Anna Edenhofer, geb. Ramsner.

Vom September 1944 bis Juli 1948 besuchte ich die Volksschule zu Nürnberg und Veitsbronn (Fürth/Bay.). Ab September 1948 war ich Schüler des Realgymnasiums Nürnberg, wo ich am 18. Juli 1957 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Nach 5 Semestern bestand ich am 1o. Mai 196o die Zahnärztliche Vorprüfung mit dem Gesamturteil "gut". Es folgten 4 klinische Semester an der Universität Erlangen-Nürnberg sowie 2 klinische Semester an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Am 16. September 1963 habe ich die Zahnärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Erlangen mit dem Ergebnis "sehr gut" bestanden.

Nach sechsmonatiger Tätigkeit in einer zahnärztlichen Praxis arbeitete ich vom 1. Mai 1964 bis 31. Januar 1966 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Kieferklinik der Universität Erlangen-Nürnberg. Bis zu meiner Einberufung zum Grundwehrdienst am 5. September 1966 widmete ich mich ausschließlich der vorliegenden Dissertation.

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Brüxerstraße 9, (Nähe Röthelheimbad,) Tel 15336

Offsetdruck - Fotodruck
- J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -